

3000.
a670531

DEP.-1

c/2758



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 Nº. 200500005529
10/05/05 10:56:16

Universidad Autónoma de Madrid
Departamento de Química

ESTUDIO TEÓRICO DEL PROCESO DE PROTONACIÓN DE LA PIRIDINA EN CLUSTERS DE MOLÉCULAS DE AGUA

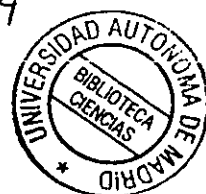
Memoria que para optar al título de
doctora en Ciencias Químicas presenta:

M^a del Carmen Sicilia Aparicio

Tesis dirigida por *Dña. Camelia Muñoz Caro*
y *D. Alfonso Niño Ramos*

Madrid, julio de 2005

Reg. Ac. 38004



A mi hermana Cristina

Quiero, primero, agradecer a Camelia Muñoz y Alfonso Niño por hacer que me sintiera como en casa en Ciudad Real, por su atención y a la vez libertad que me han dado, y su delicadeza y paciencia conmigo. Sin ellos, esta tesis no sería lo que es. A mis compañeros de la UCLM, los mejores informáticos del mundo: Javi, Anita, los Antonios, Paco, M^a José, Ramón, Carmelo, Sergio, y César. También a todos los buenos amigos que he hecho en Ciudad Real, que espero siempre lo sean, y que me han apoyado en todo momento: Magui, el Nota, Josemi, Tony, Isi, Angelina, Juancar, Charito, Gonza y a los chicos del Laocoonte. También quiero agradecer a mis compañeros de la Autónoma de Madrid, sobre todo a Pablo y Luisfe, que siempre están cuando los necesito. A Sergio, Sara y Goar, por darme esas comidas tan estupendas. Un recuerdo especial a Alberto Luna, Manuel Yáñez y Otilia Mó, que desde que empecé me animan y alientan para seguir, y siempre serán mis 'jefazos'. A mis amigas, por aguantarme cuando me entraba la neura: a Pato, Raquel, Martita, las Cristinas, las Bárbaras, Graci y Vero. A mis padres, por su paciencia, esfuerzo, cariño, ánimo, y por sentirse tan orgullosos de mí como yo de ellos. A mi hermana, a la que cada día admiro más. Y a Felipe, que me da felicidad, tranquilidad y me alegra los días. A todos, gracias.

ÍNDICE

Capítulo I. INTRODUCCIÓN	1
Capítulo II. FUNDAMENTOS TEÓRICOS.....	3
1.- LA APROXIMACIÓN DE HARTREE-FOCK	5
1.1. DESARROLLO DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER Y DEL HAMILTONIANO MOLECULAR.....	6
1.2. LA APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER	8
1.3. EL PRODUCTO DE HARTREE Y EL DETERMINANTE DE SLATER	12
1.4. EL MÉTODO DE HARTREE-FOCK.....	16
1.5. EL MÉTODO DE Roothaan-Hall.....	25
1.6. SISTEMAS DE CAPAS ABIERTAS	31
1.7. LIMITACIONES DEL MÉTODO DE HARTREE-FOCK	33
2.- MÉTODOS POST-HARTREE-FOCK	34
2.1. INTERACCIÓN DE CONFIGURACIONES (CI)	35
2.2. INTERACCIÓN DE CONFIGURACIONES CUADRÁTICA, CON EXCITACIONES SENCILLAS Y DOBLES (QCISD)	38
2.3. TEORÍA COUPLED CLUSTER (CC)	40
2.4. ORBITALES DE BRUECKNER.....	45
2.5 TEORÍA DE PERTURBACIONES DE MØLLER-PLESSET	45
2.5.1. TEORÍA DE PERTURBACIONES DE RAYLEIGH- SCHRÖDINGER.....	46
2.5.2. TEORÍA DE PERTURBACIONES DE MØLLER-PLESSET	49
3.- FUNCIONES DE BASE	52
3.1. TIPOS DE FUNCIONES DE BASE	53
3.1.1. FUNCIONES HIDROGENOIDES	53

3.1.2. FUNCIONES DE SLATER (STO).....	54
3.1.3. FUNCIONES GAUSSIANAS (GTO)	54
3.2. FUNCIONES DE POLARIZACIÓN.....	55
3.3. FUNCIONES DIFUSAS.....	56
3.4. MÉTODOS DE CONTRACCIÓN	57
3.4.1. MÉTODO DE CONTRACCIÓN DE RAFFENETTI	58
3.4.2. MÉTODO DE CONTRACCIÓN DE DUNNING.....	58
3.5. DESCRIPCIÓN DE BASES	59
3.5.1. FUNCIONES DE BASE DE POPLÉ	60
3.5.2. BASES "CORRELATION CONSISTENT" DE DUNNING	61
4.-TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT).....	62
4.1. FUNCIONALES BASADOS EN LA APROXIMACIÓN DE DENSIDAD LOCAL (LDA)	65
4.2. FUNCIONALES BASADOS EN LA APROXIMACIÓN DE GRADIENTE GENERALIZADO (GGA).....	66
4.3. FUNCIONALES HÍBRIDOS	67
5.- MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS.....	69
5.1. APROXIMACIONES MONO Y BIELECTRÓNICAS.....	71
5.1.1. APROXIMACIÓN DEL SOLAPAMIENTO DIATÓMICO DIFERENCIAL NULO ("Neglect of Diatomic Differential Overlap Approximation: NDDO").....	71
5.1.2. APROXIMACIÓN DE LA ANULACIÓN INTERMEDIA DEL SOLAPAMIENTO DIFERENCIAL ("Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation: INDO").....	72
5.1.3. APROXIMACIÓN DE LA ANULACIÓN COMPLETA DEL SOLAPAMIENTO DIFERENCIAL ("Complete Neglect of Differential Overlap Approximation: CNDO")	73
5.2. PARAMETRIZACIÓN.....	74
5.3. MODELO AUSTIN 1 (AM1).....	74
5.4. MÉTODO SEMI-ABINITIO 1 (SAM1)	75
5.5. FUNCIONAMIENTO DE LOS MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS	76
6.- EFECTO DISOLVENTE	76
6.1. MODELOS DISCRETOS	82
6.2. MODELOS DE CONTINUO	84

6.2.1. APROXIMACIÓN DE EXPANSIÓN MULTIPOLAR (MPE)	86
6.2.2. APROXIMACIÓN DE CARGAS SUPERFICIALES APARENTES (CSA).....	90
6.3. MÉTODOS MIXTOS DISCRETO-CONTINUOS O SEMICONTINUOS	94
7.- OPTIMIZACIÓN.....	97
7.1. CONSIDERACIONES GENERALES	97
7.2. ALGORITMOS DE OPTIMIZACIÓN PARA LOCALIZACIÓN DE MÍNIMOS	99
7.2.1. MÉTODOS DE GRADIENTE.....	99
7.2.1.1. STEEPEST DESCENT (SD).....	100
7.1.1.2. MÉTODOS DE GRADIENTE CONJUGADO (CONJUGATED GRADIENT, CG).....	102
7.1.2. MÉTODOS DE SEGUNDA DERIVADA.....	104
7.1.2.1. MÉTODO DE NEWTON-RAPHSON (NR).....	104
7.1.2.2. MÉTODOS CUASI NEWTON-RAPHSON (CNR).....	107
7.1.2.3. MÉTODOS DE NEWTON DISCRETOS	109
7.1.2.4. CONTROL DE LOS PASOS	110
7.1.2.5. ALMACENAMIENTO Y DIAGONALIZACIÓN DEL HESSIANO	111
7.1.2.6. ELECCIÓN DE COORDENADAS.....	111
7.2. ALGORITMOS DE OPTIMIZACIÓN PARA LA LOCALIZACIÓN DE PUNTOS DE SILLA	112
7.2.1. MÉTODOS BASADOS EN INTERPOLACIÓN DE REACTIVOS Y PRODUCTOS.....	112
7.2.2. MÉTODOS DE TRANSICIÓN SINCRONIZADA LINEAL Y CUADRÁTICA	112
7.2.3. MÉTODO DE OPTIMIZACIÓN DE SILLA (O SADDLE).....	114
7.2.4. MÉTODO DE LA CADENA (CHAIN).....	115
7.2.5. MÉTODO DEL "SELF PENALTY WALK" (SPW).....	116
7.2.6. MINIMIZACIONES DE LA NORMA DEL GRADIENTE	117
7.2.7. MÉTODO DE NEWTON-RAPHSON	117
7.2.8. MÉTODOS DE GRADIENTE EXTREMO (EXTREMAL GRADIENT, GE).....	119

7.3. LOCALIZACIÓN DE MÍNIMOS GLOBALES Y MUESTREOS CONFORMACIONALES	119
7.3.1. MÉTODOS ESTOCÁSTICO Y DE MONTECARLO	120
7.3.2. SIMULATED ANNEALING (SA)	122
7.4. MÉTODO DE LA COORDENADA DE REACCIÓN INTRÍNSECA ("INTRINSIC REACTION COORDINATE, IRC")	123
8. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (ATOMS IN MOLECULES, AIM)	125
8.1. ÁTOMOS	126
8.2. ENLACE	129
8.3. CLASIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS	132
8.3.1. PROPIEDADES EN LOS PCs	133
8.4. EL ÁTOMO TOPOLÓGICO ES EL ÁTOMO CUÁNTICO	136
8.5. LA LAPLACIANA DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA Y LOS MODELOS DE LEWIS Y VALENCE SHELL ELECTRON PAIR REPULSION (VSEPR)	138
8.6. EL ENLACE DE HIDRÓGENO Y LA TEORÍA AIM	140
9.- PROPIEDADES TERMODINÁMICAS	141
9.1. TERMODINÁMICA ESTADÍSTICA	142
9.2. DETERMINACIÓN DE LAS FUNCIONES DE PARTICIÓN	143
9.3. DETERMINACIÓN DE LAS FUNCIONES TERMODINÁMICAS	144
9.4. ESPONTANEIDAD DE PROCESOS	147
Capítulo III. ESTADO DEL PROBLEMA	149
1. ESTABILIDAD DE ESPECIES IÓNICAS EN CLUSTERS DE AGUA	149
2. MECANISMOS DE MOVILIDAD PROTÓNICA	160
2.1. MECANISMO EN CADENA DE GROTHUSS	160
2.2. MECANISMO DE MOISÉS ("MOSES MECHANISM")	161
3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PRESENTE TRABAJO	163
Capítulo IV. METODOLOGÍA	167
1. MÉTODOS UTILIZADOS	167
2. CLUSTERS DE COMPUTADORES	169
3. DEFINICIÓN DE ESTRUCTURAS	171
Capítulo V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	175
1. ESTRUCTURAS	175

2. CINÉTICA.....	210
3. TERMODINÁMICA	225
Capítulo VI. CONCLUSIONES	229
BIBLIOGRAFÍA	233
ÍNDICE DE TABLAS	245
ÍNDICE DE FIGURAS	247
APÉNDICE	253

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

El presente estudio se enmarca dentro de una de las líneas de trabajo del grupo de investigación en Química Computacional y Computación de Alto Rendimiento (QCyCAR) de la Universidad de Castilla La Mancha. Dicha línea se centra en el estudio de los factores responsables de la actividad de compuestos bioactivos. En este trabajo, se ha considerado el estudio microscópico del proceso de protonación de la piridina en un entorno de moléculas de agua. El estudio supone un punto de partida para el tratamiento del efecto del pKa sobre la actividad biológica de las aminopiridinas, agentes bloqueantes del canal de potasio en las células nerviosas.

El presente trabajo se ha realizado usando métodos de estructura electrónica molecular aplicados a modelos de supermolécula piridina-cluster de agua. Se han considerado clusters de tamaño creciente, analizando las propiedades de los complejos formados en cinco modelos supermoleculares piridina-nH₂O, con n=1-5.

Los objetivos que se persiguen son:

- 1.- La determinación estructural de los complejos más estables piridina-nH₂O
- 2.- El estudio cinético, teniendo en cuenta los mínimos y estados de transición formados en el proceso
- 3.- El estudio termoestadístico del proceso de protonación y de la estabilidad de los complejos, así como el valor del pKa de los complejos piridina-nH₂O, y su comparación con el valor en disolución acuosa.

La presente memoria del trabajo realizado se estructura de la siguiente forma:

Capítulo I. En el que nos encontramos, que sirve como introducción al estudio, y descripción esquematizada de los contenidos.

Capítulo II. Desarrollo de los fundamentos teóricos de los que nos hemos valido para realizar el estudio.

Capítulo III. Presentación de los estudios que se han desarrollado o se desarrollan actualmente sobre la protonación, clusters de moléculas de disolvente, y mecanismos de movilidad protónica. Establecimiento de los objetivos detallados del presente trabajo

Capítulo IV. Descripción de la metodología en la que nos hemos basado y utilizado para realizar el estudio.

Capítulo V. Resultados obtenidos y discusión.

Capítulo VI. Conclusiones a las que se ha llegado en este estudio.

Por último se recoge la Bibliografía utilizada, el Índice de Tablas y el Índice de Figuras, además de un Apéndice, donde se incluyen los artículos publicados o en vías de publicación correspondientes al presente trabajo.

Capítulo II

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Nuestro objeto de estudio son los sistemas moleculares, los cuales, como conjunto de núcleos y electrones, vienen descritos por la mecánica-cuántica. El problema clave es, por lo tanto, la resolución de la ecuación de Schrödinger para el sistema molecular. Como no es posible su resolución analítica salvo para sistemas realmente sencillos, se emplean aproximaciones consideradas válidas bajo un conjunto de condiciones. Las diferentes aproximaciones dan lugar a distintos métodos de resolución. Lógicamente, a la hora de elegir el método de cálculo debemos tener en cuenta varios factores: los medios que tenemos a nuestra disposición, el tamaño del sistema a estudiar, la precisión que deseamos, etc.

Los primeros estudios de estructura molecular usando métodos cuánticos, se realizaron en los años 50 del siglo XX por Mulliken, Slater y Hartree. Mulliken fue el primero que intuyó la posibilidad de utilizar ordenadores para estos estudios. En esa década se publicaron los primeros estudios basados en el método de **Hartree- Fock**, método para resolver el problema de la función de onda molecular basado en la aproximación orbital.

En los años 70 del siglo XX, gracias a los avances informáticos y de la Física de la Materia Condensada, se comenzaron a obtener resultados cualitativos. En la década de los 90 del siglo XX, los avances se debieron sobre

todo a la aplicación de estos métodos a estructuras mucho más complicadas y de gran tamaño.

Los métodos mecanocuánticos de estructura electrónica más empleados son:

- **Métodos *ab initio***, en los cuales no se incluye información experimental para simplificar las integrales del Hamiltoniano electrónico.

1. Métodos **Hartree-Fock**: RHF (restringido), UHF (no restringido), ROHF (para sistemas open-shell)

Métodos que incluyen **energía de correlación** a largo alcance y parte de corto alcance:

- 2.1. Interacción de configuraciones (CI)
 - 2.2. Teoría de Perturbaciones de Møller-Plesset
 - 2.3. Teoría de Coupled Cluster (CC)
 - 2.4. Energías dobles de Brueckner
2. Métodos basados en la **teoría del Funcional de densidad (DFT)**
 - 3.1. Densidad de espín electrónica
 - 3.1.1. Intercambio: Slater (HFS), X (XA)
 - 3.1.2. Correlación: Vosko-Wilk-Nusair de 1980 (VWN) y (VWN5), Perdew de 1981 (PL)
 - 3.2. Con correcciones de gradiente (GGC)
 - 3.2.1. Intercambio: Becke de 1988 (B), Perdew-Wang de 1991 (PW91) y Becke de 1996 (B96)
 - 3.2.2. Correlación: Lee-Yang-Parr (LYP), Perdew (P86), Perdew-Wang de 1991 (PW91) y Becke de 1996 (B96)
 - 3.3. Métodos **híbridos**. Mezclan funcionales de intercambio con los de interacción HF. El más famoso de ellos es el B3LYP. También están: B2P86, B3PW91, B1B96, B1LYP, MPW1PW91, G961LYP, Bhand.

- **Métodos semiempíricos**, donde se aplica una parametrización con datos experimentales para simplificar la evaluación de las integrales del Hamiltoniano electrónico.

1.- LA APROXIMACIÓN DE HARTREE-FOCK

El punto de partida es la descripción de cada electrón, así como sus interacciones con el resto de los electrones y de los núcleos. Se considera el operador Hamiltoniano mecánico-cuántico exacto para describir explícitamente el movimiento de cada electrón y sus interacciones coulombianas con todas las otras partículas del sistema. Sin embargo, no es posible resolver analíticamente la ecuación de Schrödinger correspondiente. El método de Hartree-Fock [1-3] aplica la más simple de las aproximaciones posibles para la función de onda del sistema: un producto de funciones de onda asociadas a un electrón, donde cada una de las funciones de onda modela uno y sólo uno de los electrones, hasta hacerlo con todos los electrones del sistema. Este es el denominado producto de Hartree. En el método de Hartree-Fock, el **Principio de exclusión de Pauli**, es una restricción adicional. Según dicho principio, las partículas con espín semientero (como los electrones) se describen por funciones de onda antisimétricas. Es decir, dos electrones con el mismo espín no pueden ocupar el mismo orbital. Para incluir esta restricción, se añade una abstracción: la función de onda de espín-orbital. Así nuestra función de onda del sistema de muchos cuerpos pasará ahora a ser una suma antisimetrizada de productos entre funciones de onda de un solo electrón. Esta suma puede ser rescrita en forma de determinante, denominado **determinante de Slater** [4-5]. De esta forma conseguimos que las soluciones válidas cumplan el principio de exclusión de Pauli. Podríamos decir que el electrón está rodeado por una región del espacio en la que serán repelidos los electrones con el mismo espín.

Por lo tanto, en la aproximación de Hartree-Fock se considera un Hamiltoniano no relativista exacto, mientras que se aproxima la función de onda de los distintos componentes del sistema. El planteamiento más simple consiste en emplear un solo determinante de Slater. Podríamos emplear series de determinantes de Slater para obtener mayor precisión, lo que nos llevaría a los métodos denominados multiconfiguracionales.

A la hora de hacer el cálculo real empleamos un solo determinante de Slater, aplicando la **aproximación del campo autoconsistente**. Aquí, vamos aproximándonos iterativamente a la solución (función de onda polielectrónica y valores propios de la energía) empleando los parámetros de salida del paso anterior como constantes del siguiente paso. En este contexto, consideremos paso a paso el tratamiento mecanocuántico de un sistema molecular.

1.1. DESARROLLO DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER Y DEL HAMILTONIANO MOLECULAR.

Sea Ψ una función de onda molecular exacta que dependa de las posiciones de los n electrones $(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n)$, de las posiciones de los N núcleos $(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N)$, y de las coordenadas de espín $(m_{s_1}, m_{s_2}, m_{s_3}, \dots, m_{s_n})$ de los n electrones individuales. Entonces, la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo puede ser escrita como [4-5]:

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi_k = \epsilon_k \Psi_k \quad (1)$$

desarrollando los parámetros vectoriales \mathbf{R}_i y \mathbf{r}_i , así como los parámetros escalares m_{s_i} en la expresión (1), tiene la forma:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}}\Psi_k(\bar{\mathbf{r}}_1, \mathbf{m}_{s_1}, \bar{\mathbf{r}}_2, \mathbf{m}_{s_2}, \bar{\mathbf{r}}_3, \mathbf{m}_{s_3}, \dots, \bar{\mathbf{r}}_n, \mathbf{m}_{s_n}; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \bar{\mathbf{R}}_3, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) = \\ = \varepsilon_k \Psi_k(\bar{\mathbf{r}}_1, \mathbf{m}_{s_1}, \bar{\mathbf{r}}_2, \mathbf{m}_{s_2}, \bar{\mathbf{r}}_3, \mathbf{m}_{s_3}, \dots, \bar{\mathbf{r}}_n, \mathbf{m}_{s_n}; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \bar{\mathbf{R}}_3, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) \end{aligned} \quad (2)$$

En esta notación se distinguen las variables dependientes de los núcleos de las dependientes de los electrones, mediante un punto y coma.

Podemos derivar la forma del Hamiltoniano molecular de la fórmula de la energía clásica por la sustitución del momento clásico y de las coordenadas por sus correspondientes operadores. El Hamiltoniano total \mathbf{H} no relativista puede expresarse como:

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{T}} + \hat{v} \quad (3)$$

o, desarrollando dicha expresión (3), se puede escribir el Hamiltoniano total \mathcal{H} (en unidades atómicas) de la forma:

$$\hat{\mathcal{H}} = -\sum_{\alpha=1}^{\alpha=N} \frac{1}{2\mathbf{M}_{\alpha}} \Delta_{\alpha} - \sum_{i=1}^{i=n} \frac{1}{2} \Delta_i + \sum_{i=j+1}^{i=n} \sum_{j=1}^{j=n} \frac{1}{\|\bar{\mathbf{r}}_i - \bar{\mathbf{r}}_j\|} + \sum_{\alpha=\beta+1}^{\alpha=N} \sum_{\beta=1}^{\beta=N} \frac{\mathbf{z}_{\alpha} \mathbf{z}_{\beta}}{\|\bar{\mathbf{R}}_{\alpha} - \bar{\mathbf{R}}_{\beta}\|} - \sum_{\alpha=1}^{\alpha=N} \sum_{i=1}^{i=n} \frac{\mathbf{z}_{\alpha}}{\|\bar{\mathbf{r}}_i - \bar{\mathbf{R}}_{\alpha}\|} \quad (4)$$

donde \mathbf{M}_{α} denota la masa del núcleo α y \mathbf{z}_{α} su carga.

Además podemos escribir nuestro Hamiltoniano de la forma:

$$\begin{aligned}
\hat{\mathcal{H}} = & \hat{T}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \hat{T}(\overline{\mathbf{r}}_1, \overline{\mathbf{m}}_{s_1}, \overline{\mathbf{r}}_2, \overline{\mathbf{m}}_{s_2}, \overline{\mathbf{r}}_3, \overline{\mathbf{m}}_{s_3}, \dots, \overline{\mathbf{r}}_n, \overline{\mathbf{m}}_{s_n}) + \\
& + \hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \hat{v}_{\text{electrón-electrón}}(\overline{\mathbf{r}}_1, \overline{\mathbf{r}}_2, \overline{\mathbf{r}}_3, \dots, \overline{\mathbf{r}}_n) + \\
& + \hat{v}_{\text{núcleo-electrón}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N, \overline{\mathbf{r}}_1, \overline{\mathbf{r}}_2, \overline{\mathbf{r}}_3, \dots, \overline{\mathbf{r}}_n)
\end{aligned} \tag{5}$$

notación en la que el Hamiltoniano molecular total es la suma del operador de energía cinética nuclear $\hat{T}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N)$ con el operador de energía cinética electrónica $\hat{T}(\overline{\mathbf{r}}_1, \overline{\mathbf{r}}_2, \overline{\mathbf{r}}_3, \dots, \overline{\mathbf{r}}_n)$; donde $\hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}$ es el operador de potencial de interacción electrostática (repulsión) entre núcleos para todo par núcleo-núcleo; $\hat{v}_{\text{electrón-electrón}}$ es el operador de potencial de interacción electrostática entre electrones (repulsión), para todo par electrón-electrón; y $\hat{v}_{\text{núcleo-electrón}}$ el operador de potencial de interacción electrostática (atracción) híbrido entre cada núcleo y cada electrón.

Hasta aquí hemos operado con la ecuación de Schrödinger hasta llegar a (2), y hemos desarrollado nuestro Hamiltoniano hasta la formulación (5). Sin embargo, nuestro problema es aún demasiado complejo como para poder plantearnos casos mucho más complicados que el de un simple átomo. Por esta razón, es necesario introducir varias aproximaciones.

1.2. LA APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER

Un primer hecho que podemos usar para reducir la complejidad inherente al problema es que el desplazamiento de los núcleos es mucho más lento que el de los electrones. Esta es la base de la aproximación de Born-Oppenheimer o aproximación adiabática [6]:

$$(\nabla_{i \geq n})(\nabla_{j \geq N}) \left(\left\| \frac{\partial \overline{\mathbf{r}}_i}{\partial t} \right\| \gg \left\| \frac{\partial \overline{\mathbf{R}}_j}{\partial t} \right\| \right) \tag{6}$$

Lo interesante de la aproximación adiabática es que para un Δt suficientemente pequeño, los núcleos se pueden considerar fijos con respecto a los electrones.

Para analizar las implicaciones de la aproximación adiabática introduzcamos el concepto de Hamiltoniano electrónico \mathcal{H}_{el} , cuya formulación matemática es:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}}_{el} = & \hat{T}(\vec{r}_1, \vec{m}_{s_1}, \vec{r}_2, \vec{m}_{s_2}, \vec{r}_3, \vec{m}_{s_3}, \dots, \vec{r}_n, \vec{m}_{s_n}) + \hat{v}_{\text{electrón-electrón}}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) + \\ & + \hat{v}_{\text{núcleo-electrón}}(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N, \vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) \end{aligned} \quad (7)$$

Ahora retomemos la expresión del Hamiltoniano (5). Si aplicamos la aproximación adiabática (6), vemos que ahora la energía cinética de los núcleos tiende a cero (es despreciable frente a los electrones), por lo que la energía de su interacción $\hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}$ tiende a una constante κ_0 . Así, la expresión (5) puede ser formulada teniendo en cuenta las siguientes restricciones:

$$\begin{aligned} \hat{T}(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) & \xrightarrow{\Delta t \rightarrow 0} 0 \\ \hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) & \xrightarrow{\Delta t \rightarrow 0} \kappa_0 \end{aligned} \quad (8)$$

quedando la ecuación como:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}} \approx & \hat{T}(\vec{r}_1, \vec{m}_{s_1}, \vec{r}_2, \vec{m}_{s_2}, \vec{r}_3, \vec{m}_{s_3}, \dots, \vec{r}_n, \vec{m}_{s_n}) + \hat{v}_{\text{electrón-electrón}}(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) + \\ & + \hat{v}_{\text{núcleo-electrón}}(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N, \vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3, \dots, \vec{r}_n) + \kappa_0 = \hat{\mathcal{H}}_{el} + \kappa_0 \end{aligned} \quad (9)$$

Mediante un simple cambio de origen podemos eliminar la constante κ_0 de la expresión (9), obteniendo la ecuación:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}} \approx \hat{T}(\bar{r}_1, \bar{m}_{s_1}, \bar{r}_2, \bar{m}_{s_2}, \bar{r}_3, \bar{m}_{s_3}, \dots, \bar{r}_n, \bar{m}_{s_n}) + \hat{v}_{\text{electrón-electrón}}(\bar{r}_1, \bar{r}_2, \bar{r}_3, \dots, \bar{r}_n) + \\ + \hat{v}_{\text{núcleo-electrón}}(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N, \bar{r}_1, \bar{r}_2, \bar{r}_3, \dots, \bar{r}_n) = \hat{\mathcal{H}}_{\text{el}} \end{aligned} \quad (10)$$

Así, la aproximación de Born-Oppenheimer nos permite aproximar el Hamiltoniano total \mathcal{H} por el Hamiltoniano electrónico \mathcal{H}_{el} , para núcleos fijos. Por ello la expresión de la ecuación de Schrödinger (2) puede ser aproximada sustituyendo \mathcal{H} por \mathcal{H}_{el} según definimos en (10), aplicando así la aproximación adiabática (6) a dicha ecuación; resultando la ecuación de Schrödinger con la aproximación adiabática, cuya formulación es: (11)

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}}_{\text{el}} \Psi_{\text{el}}(\bar{r}_1, \bar{m}_{s_1}, \bar{r}_2, \bar{m}_{s_2}, \bar{r}_3, \bar{m}_{s_3}, \dots, \bar{r}_n, \bar{m}_{s_n}; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) = \\ = \epsilon_{\text{el}}(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \Psi_{\text{el}}(\bar{r}_1, \bar{m}_{s_1}, \bar{r}_2, \bar{m}_{s_2}, \bar{r}_3, \bar{m}_{s_3}, \dots, \bar{r}_n, \bar{m}_{s_n}; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \end{aligned}$$

expresión donde las coordenadas nucleares $\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N$ desempeñan el papel de parámetros de la función de onda electrónica. También la energía electrónica $\epsilon_{\text{el}}(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$ depende paramétricamente de las posiciones del núcleo. Esta aproximación nos permite eliminar dos incómodos elementos: el operador de la energía cinética nuclear $\hat{T}(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$, que en la aproximación (6) valdrá 0, y la interacción electrostática entre los núcleos $\hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$, que en la aproximación (6) valdrán una constante κ_0 que nos permitirá eliminarlo de la expresión (11).

La expresión (11) determina la función de onda electrónica. Por lo que respecta a la parte nuclear podemos promediar mecanocuánticamente la parte electrónica de la ecuación (2) usando la función de onda electrónica. De esta forma obtenemos un Hamiltoniano para el movimiento nuclear $\mathcal{H}_{\text{núcleo}}$, que será de la forma:

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}_{\text{núcleo}} = & \hat{T}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \\ & + \epsilon_{\text{el}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N)\end{aligned}\quad (12)$$

con esto:

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}_{\text{núcleo}} \Psi_{\text{núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) = \\ = \epsilon(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) \Psi_{\text{núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N)\end{aligned}\quad (13)$$

O lo que es lo mismo: (14)

$$\begin{aligned}\left[\hat{\mathcal{H}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) + \epsilon_{\text{el}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) \right] \\ \Psi_{\text{núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) = \epsilon(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N) \Psi_{\text{núcleo}}(\overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N)\end{aligned}$$

La ecuación (14), muestra que en el marco de la aproximación cuadrática la energía electrónica, ϵ_{el} , más la repulsión internuclear juega el papel del potencial para el movimiento nuclear.

A partir de los resultados anteriores, la función de onda total del sistema $\Psi_{\text{tot}}(\overline{\mathbf{r}}_1, \overline{\mathbf{m}}_{s_1}, \overline{\mathbf{r}}_2, \overline{\mathbf{m}}_{s_2}, \overline{\mathbf{r}}_3, \overline{\mathbf{m}}_{s_3}, \dots, \overline{\mathbf{r}}_n, \overline{\mathbf{m}}_{s_n}; \overline{\mathbf{R}}_1, \overline{\mathbf{R}}_2, \overline{\mathbf{R}}_3, \dots, \overline{\mathbf{R}}_N)$ puede expresarse usando la

ecuación de onda electrónica, calculada en (11), y la ecuación de onda nuclear, calculada en (14), como: (15)

$$\begin{aligned} \Psi_{\text{tot}}(\vec{r}_1, m_{s_1}, \vec{r}_2, m_{s_2}, \vec{r}_3, m_{s_3}, \dots, \vec{r}_n, m_{s_n}; \vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) = \\ = \Psi_{\text{núcleo}}(\vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) \Psi_{\text{el}}(\vec{r}_1, m_{s_1}, \vec{r}_2, m_{s_2}, \vec{r}_3, m_{s_3}, \dots, \vec{r}_n, m_{s_n}; \vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) \end{aligned}$$

1.3. EL PRODUCTO DE HARTREE Y EL DETERMINANTE DE SLATER

La expresión anterior, (15), aunque es mucho más simple que la ecuación de Schrödinger original, necesita simplificarse aún más. Para entender la simplificación, se considera un problema mucho más simple, que involucra el Hamiltoniano relativo sólo a un electrón. Este Hamiltoniano monoelectrónico se expresa como:

$$\hat{h}(\vec{r}_1; \vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) = \frac{\hbar^2}{2m} \Delta_1 + \sum_{\alpha=1}^{Q=M} \frac{q_{\alpha} e}{(4\pi\epsilon\epsilon_0) \|\vec{r}_1 - \vec{R}_{\alpha}\|} \quad (16)$$

La expresión (16) no incluye interacciones entre electrones, por lo que el término $\hat{v}_{\text{electrón-electrón}}$ no aparece y emplea la aproximación de Born-Oppenheimer para eliminar los términos $\hat{v}_{\text{núcleo-núcleo}}$ y ϵ_{el} . Esto hace la expresión del Hamiltoniano mucho más sencilla (dentro de su gran complejidad).

Se definen ahora las soluciones a la ecuación de Schrödinger monoeléctronica como $\chi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$. Éstas deberán coincidir con la ecuación de Schrödinger para el Hamiltoniano monoeléctronico $\hat{h}(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$ de la expresión (16). La ecuación de Schrödinger para el caso monoeléctronico quedará como:

$$\begin{aligned} \hat{h}(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \phi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) = \\ = \epsilon_j(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \phi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \end{aligned} \quad (17)$$

expresión que, expandiendo el Hamiltoniano, toma la forma:

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{a=1}^{a=M} \frac{q_a}{\|\bar{r}_i - \bar{R}_a\|} \right) \phi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) = \\ = \epsilon_j(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \phi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N) \end{aligned} \quad (18)$$

Esta expresión nos permite calcular la ecuación de onda $\chi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$ que definiremos como **función de onda de espín-orbital** [4-5], donde un espín-orbital corresponde al producto de una función espacial y una de espín, y que se interpreta como la ecuación de onda del electrón r_i que ocupa el orbital de espín $\chi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$ con la energía $\epsilon_j(\bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$.

Debe encontrarse una formulación que permita definir el Hamiltoniano electrónico \mathcal{H}_{el} en función de los Hamiltonianos monoeléctronicos $\hat{h}_i(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$. Así, podríamos reescribir la función Ψ en función de las funciones de onda de espín-orbital $\chi_j(\bar{r}_i; \bar{R}_1, \bar{R}_2, \bar{R}_3, \dots, \bar{R}_N)$, mucho más fáciles de

calcular. De esta forma podemos reescribir el Hamiltoniano electrónico \mathcal{H}_{el} como:

$$\hat{\mathcal{H}}_{el} = \sum_{i=1}^{i=n} \hat{h}_i(\vec{r}_i, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) \quad (19)$$

Esta expresión sólo es válida en el caso de que ignoremos la interacción electrón-electrón $\hat{v}_{\text{electrón-electrón}}$. La expresión (19) además nos permite una reformulación más sencilla de la función de onda Ψ y de la energía ϵ , tomando la forma Ψ^{HP} que es el llamado **producto de Hartree** [1, 5-6]:

$$\Psi^{HP} = \prod_{j=1}^{j=n} \phi_j(\vec{r}_j, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \vec{R}_3, \dots, \vec{R}_N) \quad (20)$$

donde el electrón i está ocupando el orbital j

En este caso, de electrones no interaccionantes, la energía será:

$$\epsilon^{HP} = \sum_{i=1}^{i=n} \epsilon_i = \langle \Psi | \hat{\mathcal{H}} | \Psi \rangle \quad (21)$$

El producto (19) no es físicamente real. Esto se debe a que los electrones se repelen entre sí y a que no se satisface el principio de exclusión de Pauli, que indica que debemos cambiar el signo de la función de onda cuando las coordenadas de dos electrones se inviertan, es decir:

$$\Psi(\dots \vec{r}_i \dots \vec{r}_j \dots) = -\Psi(\dots \vec{r}_j \dots \vec{r}_i \dots) \quad (22)$$

Las ecuaciones (19), (21), y (22) no cumplen ninguno de los requisitos que hemos formulado. Tenemos que buscar, pues, una forma de reformular el producto de Hartree que sí lo haga. Considerando dos electrones podemos ver que la expresión:

$$\begin{aligned}\Psi^{\text{HP}} &= \frac{1}{\sqrt{2}} [\Psi_1^{\text{HP}} - \Psi_2^{\text{HP}}] = \\ &= \frac{1}{\sqrt{2}} [\phi(\bar{r}_1; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) - \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) \phi_j(\bar{r}_1; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2)]\end{aligned}\quad (23)$$

tiene en cuenta las dos restricciones. Analizando este resultado, la función de onda puede definirse como un determinante de funciones de onda de espín-orbital $\phi_j(\bar{r}_i; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \bar{\mathbf{R}}_3, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N)$, con lo cual:

$$\Psi = 2^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \phi_j(\bar{r}_1; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) & \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) \\ \phi_j(\bar{r}_1; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) & \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2) \end{vmatrix}\quad (24)$$

Generalizando para un número arbitrario de electrones, obtenemos: (25)

$$\Psi = (N!)^{-\frac{1}{2}} \begin{vmatrix} \phi_j(\bar{r}_1; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \dots & \phi_j(\bar{r}_N; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) \\ \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \dots & \phi_j(\bar{r}_2; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_j(\bar{r}_N; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \phi_j(\bar{r}_N; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) & \dots & \phi_j(\bar{r}_N; \bar{\mathbf{R}}_1, \bar{\mathbf{R}}_2, \dots, \bar{\mathbf{R}}_N) \end{vmatrix}$$

Esta expresión, en notación de Dirac, es llamada comúnmente **producto antisimétrico (AP)** [4-5] donde se incluye la constante de normalización y sólo se representan los elementos de la diagonal del determinante:



$$\Psi = \left| \phi_1(\bar{r}_1, \bar{R}_1, \bar{R}_2, \dots, \bar{R}_N) \phi_2(\bar{r}_2, \bar{R}_1, \bar{R}_2, \dots, \bar{R}_N) \dots \phi_n(\bar{r}_n, \bar{R}_1, \bar{R}_2, \dots, \bar{R}_N) \right| \quad (26)$$

Estas simplificaciones permiten sustituir un problema polieletrónico por un problema monoelectrónico. De ahí que se pueda hablar de una aproximación monoelectrónica. Físicamente, estamos suponiendo que cada electrón se mueve sometido a un potencial electrostático generado por un conjunto de núcleos estacionarios (aproximación de Born-Oppenheimer) y por un potencial promediado sobre la distribución espacial de todos los otros electrones.

Sin embargo, ésta aproximación nos va a obligar a omitir la correlación dinámica del movimiento de los electrones. Dicha correlación implica que la probabilidad de encontrar el i -ésimo electrón en el elemento de volumen ∂r_i , $\phi_i^* \phi_i \partial r_i$ debe ser independiente de las posiciones instantáneas de todos los electrones restantes ($n-1$). En nuestro caso esto no es así, por lo que tendremos un error en la energía calculada. La energía de corrección del efecto de la correlación se denomina **energía de correlación electrónica**.

La resolución de la ecuación de Schrödinger dentro de las anteriores aproximaciones se realiza variacionalmente. Las funciones $\phi_i(\bar{r}_i, \bar{R}_1, \bar{R}_2, \dots, \bar{R}_N)$ se construyen a partir de una aproximación inicial que se va refinando iterativamente hasta alcanzar un límite de convergencia. Este método de resolución se denomina de campo autoconsistente (**Self Consistent Field Procedure, SCF**).

1.4. EL MÉTODO DE HARTREE-FOCK

En esta aproximación, evaluamos en primer lugar la energía de un determinante de Slater [1-5]. Es conveniente escribirlo como la suma de

permutaciones sobre la diagonal del determinante [5a]. Para ello, denotaremos el producto diagonal como Π y el símbolo Φ se usará para representar la función de onda del determinante de Slater.

$$\begin{aligned}\Phi &= \mathbf{A}[\phi_1(1)\phi_2(2)\dots\phi_N(N)] = \mathbf{A}\Pi \\ \mathbf{A} &= \frac{1}{\sqrt{N!}} \sum_{p=0}^{N-1} (-1)^p \mathbf{P} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \left[1 - \sum_{ij} \mathbf{P}_{ij} + \sum_{ijk} \mathbf{P}_{ijk} - \dots \right]\end{aligned}\quad (27)$$

El operador $\mathbf{1}$ es la identidad, mientras que el operador \mathbf{P}_{ij} genera todas las posibles permutaciones de coordenadas bielectrónicas, \mathbf{P}_{ijk} genera todas las posibles permutaciones de coordenadas trielectrónicas, etc. El operador antisimetrizador \mathbf{A} conmuta con \mathcal{H} , y aplicado dos veces realiza el mismo efecto que actuando una sola vez multiplicado por la raíz cuadrada de N factorial [5a].

$$\begin{aligned}\mathbf{A}\mathcal{H} &= \mathcal{H}\mathbf{A} \\ \mathbf{A}\mathbf{A} &= \sqrt{N!}\mathbf{A}\end{aligned}\quad (28)$$

Consideremos ahora el operador Hamiltoniano. La repulsión núcleo-núcleo no depende de las coordenadas electrónicas y es constante para una geometría nuclear dada. La atracción núcleo-electrón es un sumatorio de términos, donde cada uno depende de una sola coordenada electrónica. Lo mismo ocurre con la energía cinética. La repulsión electrón-electrón, sin embargo, depende de dos coordenadas electrónicas.

$$\begin{aligned}
\mathcal{H}_e &= \mathcal{T}_e + \mathcal{V}_{ne} + \mathcal{V}_{ee} + \mathcal{V}_{nn} \\
\mathcal{T}_e &= -\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 \\
\mathcal{V}_{ne} &= -\sum_i^N \sum_a \frac{Z_a}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{r}_i|} \\
\mathcal{V}_{ee} &= \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \\
\mathcal{V}_{nn} &= \sum_a \sum_{b>a} \frac{Z_a Z_b}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_b|}
\end{aligned} \tag{29}$$

Los operadores pueden reunirse según el número de sus índices electrónicos:

$$\begin{aligned}
h_i &= -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_a \frac{Z_a}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{r}_i|} \\
g_{ij} &= \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \\
\mathcal{H}_e &= \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N g_{ij} + \mathcal{V}_{nn}
\end{aligned} \tag{30}$$

El operador monoelectrónico h_i describe el movimiento del electrón 'i' bajo el campo provocado por todos los núcleos. El operador bielectrónico g_{ij} representa la repulsión electrón-electrón. El cero de energía corresponde a un estado donde las partículas están en reposo ($\mathcal{T}_e=0$) e infinitamente alejadas unas de otras ($\mathcal{V}_{ne}=\mathcal{V}_{ee}=\mathcal{V}_{nn}=0$). La energía puede escribirse en términos del operador de permutación usando las ecuaciones (27) y (28), como:

$$\begin{aligned}
\mathbf{E} &= \langle \Phi | \mathcal{H} | \Phi \rangle = \\
&= \langle \mathbf{A}\Pi | \mathcal{H} | \mathbf{A}\Pi \rangle \\
&= \sqrt{N!} \langle \Pi | \mathcal{H} | \mathbf{A}\Pi \rangle \\
&= \sum_{\mathbf{p}} (-1)^{\mathbf{p}} \langle \Pi | \mathcal{H} | \mathbf{p}\Pi \rangle
\end{aligned} \tag{31}$$

El operador de repulsión nuclear no depende de las coordenadas electrónicas y puede integrarse obteniéndose una constante:

$$\langle \Phi | \mathcal{V}_{nn} | \Phi \rangle = \mathcal{V}_{nn} \langle \Phi | \Phi \rangle = \mathcal{V}_{nn} \tag{32}$$

Para el operador monoelectrónico, sólo el operador identidad puede dar una contribución distinta de cero. Para la coordenada '1' puede escribirse como:

$$\begin{aligned}
\langle \mathcal{H} | h_1 | \mathcal{H} \rangle &= \langle \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_N(N) | h_1 | \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) | h_1 | \phi_1(1) \rangle \langle \phi_2(2) | \phi_2(2) \rangle \dots \langle \phi_N(N) | \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) | h_1 | \phi_1(1) \rangle = h_1
\end{aligned} \tag{33}$$

ya que todos los orbitales moleculares (OM's), ϕ_i , están normalizados. Todos los elementos de la matriz que involucran un operador permutación son cero, ya que acaban involucrando un solapamiento de dos orbitales moleculares distintos, el cual es cero por ortogonalidad.

De los operadores bielectrónicos sólo la identidad y el \mathbf{P}_{ij} pueden dar contribuciones distintas de cero. Una permutación de tres electrones dará al final una integral de solapamiento entre dos OM's distintos, lo que nuevamente anulará el resultado por ortogonalidad. El término del operador identidad es:

$$\begin{aligned}
\langle \Pi | g_{12} | \Pi \rangle &= \langle \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_N(N) | g_{12} | \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) | g_{12} | \phi_1(1) \rangle \langle \phi_2(2) | \phi_2(2) \rangle \dots \langle \phi_N(N) | \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) | g_{12} | \phi_1(1) \rangle = J_{12}
\end{aligned} \tag{34}$$

y se llama **integral de Coulomb** [4-5]. Representa la repulsión clásica entre dos distribuciones de carga descritas por $\phi_1^2(1)$ y $\phi_2^2(2)$. El término que proviene del operador P_{ij} es:

$$\begin{aligned}
\langle \Pi | g_{12} | P_{12} \Pi \rangle &= \langle \phi_1(1) \phi_2(2) \dots \phi_N(N) | g_{12} | \phi_2(1) \phi_1(2) \dots \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) \phi_2(2) | g_{12} | \phi_2(1) \phi_1(2) \rangle \dots \langle \phi_N(N) | \phi_N(N) \rangle = \\
&= \langle \phi_1(1) \phi_2(2) | g_{12} | \phi_2(1) \phi_1(2) \rangle = K_{12}
\end{aligned} \tag{35}$$

y se llama **integral de intercambio** [4-5], que no tiene analogía clásica. Nótese que el orden de los OM's en los elementos de matriz J y K , están acordes con los índices electrónicos. La energía puede por lo tanto escribirse como:

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \tag{36}$$

donde el factor $\frac{1}{2}$ permite el doble sumatorio sobre todos los electrones (esto puede comprobarse con las ecuaciones (34) y (35), donde la "auto-interacción" del operador de Coulomb J_{ii} , se cancela exactamente con el correspondiente elemento K_{ii} del operador de intercambio).

La idea es ahora determinar el conjunto de OM's que hacen mínima la energía. Con el propósito de obtener la variación de energía, es conveniente expresar ésta en términos de los operadores de Coulomb y de intercambio.

$$\begin{aligned}
E &= \sum_i^N \langle \phi_i | h_i | \phi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij}^N (\langle \phi_j | J_i | \phi_i \rangle - \langle \phi_j | K_i | \phi_i \rangle) + \mathcal{V}_{nn} \\
J_i | \phi_j(2) \rangle &= \langle \phi_i(1) | g_{12} | \phi_i(1) \rangle | \phi_j(2) \rangle \\
K_i | \phi_j(2) \rangle &= \langle \phi_i(1) | g_{12} | \phi_j(1) \rangle | \phi_i(2) \rangle
\end{aligned} \tag{37}$$

Nótese que el operador **J** involucra la aplicación de un elemento de matriz con el mismo orbital por ambos lados, mientras que el operador **K** intercambia las dos funciones del lado derecho del operador g_{12} .

Ahora el objetivo es determinar un conjunto de MO's que minimice la energía, o que la haga estacionario con respecto a un cambio en los orbitales [1-5]. La variación debe llevarse a cabo de forma que los OM's resultantes sean ortogonales y estén normalizados. Esta es una optimización condicionada, que puede realizarse usando el método de los multiplicadores de Lagrange. La condición es que un pequeño cambio en los MO's no cambie la función de Lagrange (o lo que es lo mismo, que la función de Lagrange sea estacionaria con respecto a la variación de un orbital).

$$\begin{aligned}
L &= E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}) \\
\delta L &= \delta E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) = 0
\end{aligned} \tag{38}$$

la variación de la energía está dada por:

$$\begin{aligned}
\delta E &= \sum_i^N (\langle \delta \phi_i | h_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | h_i | \delta \phi_i \rangle) + \\
&+ \frac{1}{2} \sum_{ij}^N (\langle \delta \phi_i | J_i - K_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | J_i - K_i | \delta \phi_j \rangle) + \\
&+ \langle \delta \phi_j | J_i - K_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_j | J_i - K_i | \delta \phi_i \rangle
\end{aligned} \tag{39}$$

Los términos tercero y quinto son idénticos (puesto que el sumatorio corre sobre todo i y todo j), al igual que los términos cuarto y sexto. Estas parejas pueden unirse cancelando el factor $\frac{1}{2}$, y la variación puede escribirse en términos de un operador denominado de Fock, F_i como,

$$\begin{aligned}\delta E &= \sum_i^N \langle \delta \phi | h_i | \phi \rangle + \langle \phi | h_i | \delta \phi \rangle + \sum_{ij}^N \langle \delta \phi | J_i - K_i | \phi \rangle + \langle \phi | J_i - K_i | \delta \phi \rangle \\ \delta E &= \sum_i^N (\langle \delta \phi | F_i | \phi \rangle + \langle \phi | F_i | \delta \phi \rangle) \\ F_i &= h_i + \sum_j^N (J_i - K_j)\end{aligned}\tag{40}$$

El operador de Fock es un operador de energía monoelectrónico, que describe la energía cinética de un electrón, la atracción de todos los núcleos y la repulsión con el resto de los electrones (a través de los operadores J y K). El operador de Fock está asociado con la variación de la energía total, no con la energía como tal. El operador Hamiltoniano (29) no es un sumatorio de los operadores de Fock.

La variación de la función de Lagrange (38), es ahora:

$$\delta L = \sum_i^N (\langle \delta \phi | F_i | \phi \rangle + \langle \phi | F_i | \delta \phi \rangle) - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi | \phi_j \rangle + \langle \phi_j | \delta \phi \rangle)\tag{41}$$

El principio variacional establece que los OM's buscados son aquéllos que hacen que $\delta L = 0$. Haciendo uso del hecho de que $\langle \phi | \delta \phi \rangle = \langle \delta \phi | \phi \rangle^*$ y que $\langle \phi | F | \delta \phi \rangle = \langle \delta \phi | F | \phi \rangle^*$, obtenemos:

$$\begin{aligned}\delta L = & \sum_i^N \langle \delta \phi_i | F_i | \phi_i \rangle - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \\ & + \sum_i^N \langle \delta \phi_i | F_i | \phi_i \rangle^* - \sum_{ij}^N \lambda_{ij}^* \langle \delta \phi_j | \phi_i \rangle^*\end{aligned}\quad (42)$$

La variación de $\langle \delta \phi |$ o de $\langle \delta \phi |^*$ hará que $\delta L=0$. Los dos primeros términos de la ecuación (42) deben ser cero, al igual que los dos últimos. Tomando el complejo conjugado de los dos últimos términos y restándolos a los dos primeros, obtenemos:

$$\sum_{ij}^N (\lambda_{ij} - \lambda_{ij}^*) \langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle = 0 \quad (43)$$

lo que significa que los multiplicadores de Lagrange son elementos de una matriz Hermítica ($\lambda_{ij} = \lambda_{ij}^*$). El conjunto final de ecuaciones de Hartree-Fock, puede escribirse como:

$$F_i \phi_i = \sum_j^N \lambda_{ij} \phi_j \quad (44)$$

Las ecuaciones pueden simplificarse escogiendo una transformación unitaria que diagonalice la matriz de multiplicadores de Lagrange, esto es: $\lambda_{ij} \rightarrow 0$ y $\lambda_{ij} \rightarrow \epsilon$. Este conjunto especial de orbitales moleculares $\langle \phi' \rangle$, son los llamados orbitales moleculares canónicos, y transforman la ecuación (44) en un conjunto de ecuaciones de pseudo-valores propios:

$$F_i \phi_i' = \epsilon_i \phi_i' \quad (45)$$

Los multiplicadores de Lagrange pueden interpretarse como energías de OM's. Esto es, son los valores esperados del operador de Fock en la base

de los OM's. Multiplicando la ecuación (45) por ϕ'^* por la izquierda e integrando:

$$\epsilon_i = \langle \phi' | F_i | \phi' \rangle \quad (46)$$

Las ecuaciones de Hartree-Fock forman un conjunto de ecuaciones de pseudo-valores propios, ya que el operador de Fock depende de todos los OM's ocupados (a través de los operadores de Coulomb y de Intercambio, ecuaciones (34) y (35), respectivamente). Un orbital de Fock específico puede determinarse solamente si se conocen el resto de los OM's ocupados. En ese caso se deben usar métodos iterativos para determinar los orbitales. Un conjunto de funciones que sea solución de la ecuación (45), se denominan orbitales SCF (de Campo Auto Consistente, "Self-Consistent Field").

Los OM's canónicos pueden considerarse como un conjunto conveniente de orbitales para llevar a cabo el cálculo variacional. La energía total, a pesar de ello, sólo depende de la función de onda total, que está descrita en términos de OM's ocupados. La función de onda total es intercambiable por una transformación unitaria de los OM's ocupados entre ellos mismos (filas y columnas en un determinante pueden sumarse y restarse sin que afecte al determinante mismo). Después de determinar los OM's canónicos, puede crearse otro conjunto de OM's formando una combinación lineal.

Las energías orbitales pueden considerarse como elementos de matriz del operador de Fock, con OM's (eliminando la "prima" de los orbitales usando como ϕ los orbitales canónicos). La energía total puede escribirse como en la ecuación (36), o en términos de energías de OM's (usando la definición de F de las ecuaciones (40) y (46)).

$$E = \sum_i^N \epsilon_i - \frac{1}{2} \sum_{ij}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \quad (47)$$

$$\epsilon_i = \langle \phi_i | \mathbf{F}_i | \phi_i \rangle = h_i + \sum_j^N (J_{ij} - K_{ij})$$

La energía total no es simplemente la suma de las energías orbitales de los OM's. El operador de Fock contiene términos que describen la repulsión de todos los electrones (operadores **J** y **K**), mientras que la suma de las energías de los OM's contaría la repulsión interelectrónica dos veces, lo que corrige (en parte) con el factor anterior. La energía total no puede ser exacta, ya que describe la repulsión de un electrón con todos los demás suponiendo que la distribución espacial de los electrones está descrita por un conjunto de orbitales. La repulsión electrón-electrón sólo se tiene en cuenta de forma promediada, y el método de Hartree-Fock es definido como una aproximación de campo promedio. Esto se debe al uso de un solo determinante de Slater como función de onda de prueba.

1.5. EL MÉTODO DE Roothaan-Hall

Para sistemas pequeños y con mucha simetría, como átomos o moléculas diatómicas, las ecuaciones de Hartree-Fock puede resolverse describiendo los orbitales a través de una malla ("grid") de puntos. Estos son los denominados métodos numéricos de Hartree-Fock. Sin embargo, esencialmente todos los cálculos usan una expansión en algún conjunto de base para expresar los OM's desconocidos en términos de un conjunto conocido de funciones [4-5, 7-8]. Cualquier tipo de función de base puede, en principio, usarse: gaussianas, polinómicas, cúbicas, etc. Hay dos directrices para escoger las funciones de base. Una es que las funciones puedan tener un comportamiento en concordancia con la física del problema, lo que asegura que la convergencia al añadir más funciones de base, sea razonablemente rápida. Para enlaces atómicos y sistemas moleculares esto significa que las

funciones deberían hacerse cero al aumentar la distancia entre núcleos y electrones. La segunda directriz es de tipo práctico: las funciones escogidas deberían facilitar el cálculo de todas las integrales necesarias. El primer criterio sugiere el uso de funciones exponenciales localizadas en el núcleo, tales funciones son solución exacta para el átomo de hidrógeno. Desafortunadamente, las funciones exponenciales resultan ser computacionalmente difíciles de calcular. Las funciones gaussianas son mucho más fáciles de manejar computacionalmente, y aunque describen más pobremente la estructura electrónica, las ventajas computacionales compensan esta desventaja.

Desde un punto de vista general, escojamos un conjunto de M funciones de base que se localicen en los núcleos. Con estas funciones de base, cada OM se expande en términos de combinaciones lineales de dichas funciones. Dichas combinaciones se denominan convencionalmente Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (**LCAO**), a pesar de que generalmente no son soluciones del problema atómico de Hartree-Fock.

$$\phi_i = \sum_{\alpha}^M c_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad (48)$$

así, las ecuaciones de Hartree-Fock (45) pueden expresarse como [7-8]:

$$F_i \sum_{\alpha}^M c_{\alpha i} \chi_{\alpha} = \epsilon_i \sum_{\alpha}^M c_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad (49)$$

multiplicando por la parte izquierda por una función de base específica e integrando obtenemos las ecuaciones de Roothaan-Hall [7-8] (para sistemas de capa cerrada). Estas son las ecuaciones de Fock en una base de orbitales atómicos. Todas las M ecuaciones resultantes pueden resumirse en notación matricial como sigue:

$$\begin{aligned}
\mathbf{FC} &= \mathbf{SC}\epsilon \\
\mathbf{F}_{\alpha\beta} &= \langle \chi_\alpha | \mathbf{F} | \chi_\beta \rangle \\
\mathbf{S}_{\alpha\beta} &= \langle \chi_\alpha | \chi_\beta \rangle
\end{aligned} \tag{50}$$

La matriz **S** contiene los elementos de solapamiento entre las funciones de base, y la matriz **F** contiene los elementos de la matriz de Fock. Cada elemento $\mathbf{F}_{\alpha\beta}$ contiene dos partes del operador de Fock (40): integrales que involucran los operadores monoeléctricos y un sumatorio sobre OM's ocupados de coeficientes multiplicados por integrales bielectrónicas que involucran los operadores de repulsión electrón-electrón. El resultado se escribe como producto de una matriz de densidad e integrales bielectrónicas: (51)

$$\begin{aligned}
\langle \chi_\alpha | \mathbf{F} | \chi_\beta \rangle &= \langle \chi_\alpha | h | \chi_\beta \rangle + \sum_J^{\text{MO's ocup}} \langle \chi_\alpha | \mathbf{J}_J - \mathbf{K}_J | \chi_\beta \rangle = \\
&= \langle \chi_\alpha | h | \chi_\beta \rangle + \sum_J^{\text{MO's ocup}} \sum_Y^{\text{OA}} \sum_\delta^{\text{OA}} \mathbf{c}_{YJ} \mathbf{c}_{\delta J} \left(\langle \chi_\alpha \phi_J | g | \phi_J \chi_\beta \rangle \right) = \\
&= \langle \chi_\alpha | h | \chi_\beta \rangle + \sum_Y^{\text{OA}} \sum_\delta^{\text{OA}} \mathbf{D}_{\delta Y} \left(\langle \chi_\alpha \chi_Y | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle - \langle \chi_\alpha \chi_Y | g | \chi_\delta \chi_\beta \rangle \right)
\end{aligned}$$

donde $\mathbf{D}_{\delta Y} = \sum_J^{\text{MO's ocup}} \mathbf{c}_{YJ} \mathbf{c}_{\delta J}$

y que de forma más compacta puede expresarse como:

$$\mathbf{F}_{\alpha\beta} = h_{\alpha\beta} + \sum_{\gamma\delta} \mathbf{G}_{\alpha\beta\gamma\delta} \mathbf{D}_{\gamma\delta} \tag{52}$$

donde $\mathbf{G} \cdot \mathbf{D}$ denota la contracción de la matriz **D** con el tensor tetradimensional **G**. La energía total (47) en términos de integrales sobre las funciones de bases se expresa como: (53)

$$\begin{aligned}
E &= \sum_i^N \langle \phi_i | h_i | \phi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij}^N \left(\langle \phi_i \phi_j | g | \phi_i \phi_j \rangle - \langle \phi_i \phi_j | g | \phi_j \phi_i \rangle \right) + V_{nn} \\
E &= \sum_i^N \sum_{\alpha\beta}^M c_{\alpha i} c_{\beta i} \langle \chi_\alpha | h_i | \chi_\beta \rangle + \frac{1}{2} \sum_{ij}^N \sum_{\alpha\beta\gamma\delta}^M c_{\alpha i} c_{\gamma i} c_{\beta j} c_{\delta j} \left(\langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle - \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\delta \chi_\beta \rangle \right) + V_{nn} \\
E &= \sum_{\alpha\beta}^M D_{\alpha\beta} h_{\alpha\beta} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta\gamma\delta}^M D_{\alpha\beta} D_{\gamma\delta} \left(\langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle - \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\delta \chi_\beta \rangle \right) + V_{nn}
\end{aligned}$$

La última expresión de la ecuación (53), puede escribirse como:

$$E = \sum_{\alpha\beta}^M D_{\alpha\beta} h_{\alpha\beta} + \frac{1}{2} \sum_{\alpha\beta\gamma\delta}^M (D_{\alpha\beta} D_{\gamma\delta} - D_{\alpha\gamma} D_{\beta\delta}) \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle + V_{nn} \quad (54)$$

Las integrales mono y bielectrónicas de la ecuación (30), pueden expresarse como: (55)

$$\begin{aligned}
\langle \chi_\alpha | h | \chi_\beta \rangle &= \int \chi_\alpha(1) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \chi_\beta(1) d\mathbf{r}_1 + \sum_a \int \chi_\alpha(1) \frac{Z_a}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{r}_1|} \chi_\beta(1) d\mathbf{r}_1 \\
\langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle &= \int \chi_\alpha(1) \chi_\gamma(2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \chi_\beta(1) \chi_\delta(2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2
\end{aligned}$$

Las integrales bielectrónicas se escriben normalmente sin el operador g :

$$\begin{aligned}
\int \chi_\alpha(1) \chi_\gamma(2) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \chi_\beta(1) \chi_\delta(2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 &= \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | g | \chi_\beta \chi_\delta \rangle = \\
&= \langle \chi_\alpha \chi_\gamma | \chi_\beta \chi_\delta \rangle
\end{aligned} \quad (56)$$

Esta notación se conoce como notación física, donde el orden de las funciones está dado por los índices electrónicos. También pueden escribirse en otro orden alternativo, donde las funciones de la izquierda dependen de un

electrón y las de la derecha de dos electrones, denominado notación de Mulliken o notación química:

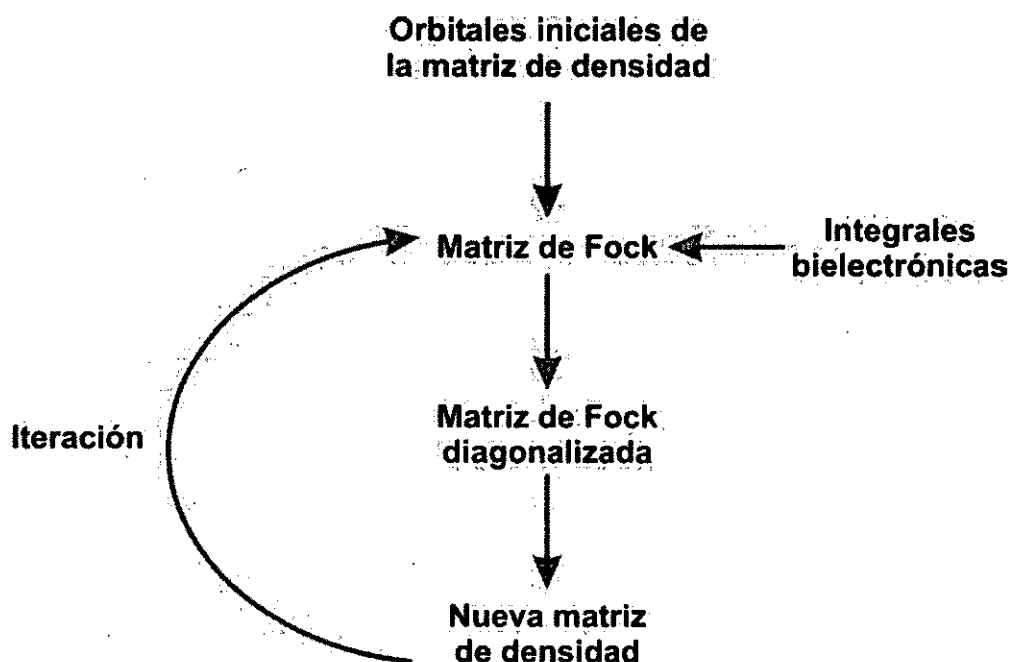
$$\int \chi_{\alpha}(1) \chi_{\beta}(1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \chi_{\gamma}(2) \chi_{\delta}(2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} | \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle \quad (57)$$

La notación de brakets tiene los índices electrónicos como $\langle 12|21 \rangle$, mientras que la notación de paréntesis usa el orden $(11|22)$. A menudo las ecuaciones se escriben sólo con los índices dados, por ejemplo: $\langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} | \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle = \langle \alpha\beta | \gamma\delta \rangle$. También se usa a menudo la siguiente notación:

$$\begin{aligned} \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} || \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle &= \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} | \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle - \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} | \chi_{\delta} \chi_{\gamma} \rangle \\ \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} || \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle &= \langle \chi_{\alpha} \chi_{\beta} | \chi_{\gamma} \chi_{\delta} \rangle - \langle \chi_{\alpha} \chi_{\gamma} | \chi_{\beta} \chi_{\delta} \rangle \end{aligned} \quad (58)$$

La ecuaciones de Roothaan-Hall **(50)** representan la determinación de los valores propios de la matriz de Fock. Para determinar los coeficientes de los OM's desconocidos, \mathbf{c}_{ai} , debe diagonalizarse la matriz de Fock. Sin embargo, sólo se conoce la matriz de Fock si se conocen los coeficientes de los OM's, ver ecuación **(51)**. Por lo tanto, el procedimiento comienza por conjeturar los coeficientes, que forman la matriz \mathbf{F} , y diagonalizarlos. El nuevo conjunto de coeficientes se usa para calcular la nueva matriz de Fock, y así sucesivamente. Es decir, se aplica el procedimiento SCF (visto en el punto 1.3.).

Figura II.1.1. Representación esquemática del procedimiento SCF.



La matriz de Fock, y por consiguiente la energía total, dependen sólo de los MO's ocupados. La resolución de las ecuaciones de Roothaan-Hall produce un total de M (número de funciones de base) OM's (hay N OM's ocupados y $M-N$ desocupados o virtuales). Los orbitales virtuales son ortogonales al resto de los orbitales ocupados, pero no tienen interpretación física directa, excepto como afinidades electrónicas [4-5].

Para construir la matriz de Fock, ecuación (51), se necesitan las integrales sobre todos los pares de funciones de base y el operador monoelectrónico \hat{h} . Para M funciones de base hay del orden de M^2 integrales monoelectrónicas. Estas integrales son conocidas como integrales de "core" y describen la interacción de un electrón con el resto de los núcleos (suponiéndolos sin electrones). La segunda parte de la matriz de Fock involucra integrales sobre cuatro funciones de base y nueve operadores bielectrónicos. Hay del orden de M^4 de esas integrales bielectrónicas.

1.6. SISTEMAS DE CAPAS ABIERTAS

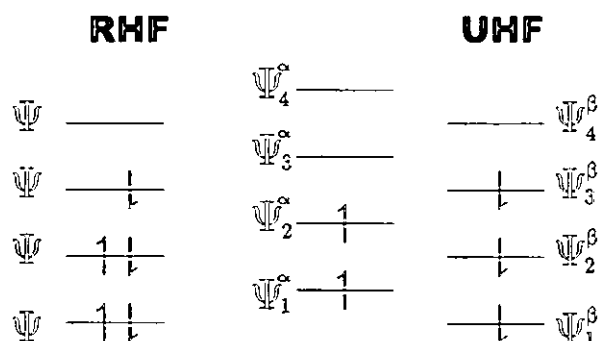
Como todas las moléculas no son de capas cerradas, no todas pueden estudiarse con la teoría de Roothaan-Hall en su forma original. A tal efecto, existen otros métodos para los sistemas de capa abierta (**open-shell**). Éstos son:

OSRHF [4-5]: Todos los electrones, excepto los desapareados, están ocupando orbitales RHF. Las funciones de onda obtenidas son funciones propias de $\langle S^2 \rangle$. La energía variacional obtenida es mayor que la UHF.

UHF [4-5, 9]: Aproximación definida por las ecuaciones de Pople-Nesbet [4-5, 9]. Aquí, se elimina la restricción que hace que los espines α y β y posean orbitales espaciales iguales, ver Figura II.1.2. Su defecto es que la función de onda siempre se encontrará contaminada por estados de multiplicidad mayor. En otras palabras:

$$\begin{aligned}\Psi_{\text{RHF}}^{\alpha} &= \Psi_{\text{RHF}}^{\beta} \\ \Psi_{\text{UHF}}^{\alpha} &\neq \Psi_{\text{UHF}}^{\beta}\end{aligned}\tag{59}$$

Figura II.1.2. Ilustración de la diferencia entre las aproximaciones RHF y UHF.



Los orbitales UHF tienen la siguiente forma:

$$\chi_i(\vec{x}) = \begin{cases} \psi_i^{\alpha}(\vec{r})\alpha(\mathbf{w}) \\ \psi_i^{\beta}(\vec{r})\beta(\mathbf{w}) \end{cases} \quad (60)$$

Como la parte espacial de los electrones con diferente espín no es la misma, tampoco serán iguales las energías orbitales. Las ecuaciones de Fock, por tanto, también son distintas.

$$\begin{aligned} f^{\alpha}(\vec{r}_1)\psi_i^{\alpha}(\vec{r}_1) &= \epsilon_i^{\alpha}(\vec{r}_1)\psi_i^{\alpha}(\vec{r}_1) \\ f^{\beta}(\vec{r}_1)\psi_i^{\beta}(\vec{r}_1) &= \epsilon_i^{\beta}(\vec{r}_1)\psi_i^{\beta}(\vec{r}_1) \end{aligned} \quad (61)$$

La forma que presentan los operadores de Coulomb y de Intercambio es parecida a la de la forma restringida, vista en las ecuaciones (34) y (35).

$$\begin{aligned} J_a^{\alpha}(1) &= \int \bar{\partial} \vec{r}_2 \psi_a^{\alpha*}(2) \vec{r}_{12}^{-1} \psi_a^{\alpha}(2) \\ K_a^{\alpha}(1)\psi_i^{\alpha}(1) &= \left[\int \bar{\partial} \vec{r}_2 \psi_a^{\alpha*}(2) \vec{r}_{12}^{-1} \mathcal{P}_{12} \psi_a^{\alpha}(2) \right] \end{aligned} \quad (62)$$

Las ecuaciones de Fock, (61) están acopladas, por lo que no pueden resolverse independientemente. Si se expanden los orbitales espaciales en términos de funciones de base, se obtiene:

$$\begin{aligned}
|\psi_i^\alpha\rangle &= \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i}^\alpha \phi_\mu \\
|\psi_i^\beta\rangle &= \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i}^\beta \phi_\mu
\end{aligned}
\tag{63}$$

Sustituyendo esta expansión dentro de la ecuación de Fock (61), multiplicando por la izquierda por $\Phi_\mu^*(1)$, e integrando respecto a la coordenada espacial \mathbf{dr}_1 , se llega a las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
\sum_{\nu} \mathcal{F}_{\mu\nu}^\alpha C_{\nu j}^\alpha &= \varepsilon_j^\alpha \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu j}^\alpha \\
\sum_{\nu} \mathcal{F}_{\mu\nu}^\beta C_{\nu j}^\beta &= \varepsilon_j^\beta \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu j}^\beta
\end{aligned}
\tag{64}$$

O en forma matricial:

$$\begin{aligned}
\mathbf{F}^\alpha \mathbf{C}^\alpha &= \mathbf{S} \mathbf{C}^\alpha \boldsymbol{\varepsilon} \\
\mathbf{F}^\beta \mathbf{C}^\beta &= \mathbf{S} \mathbf{C}^\beta \boldsymbol{\varepsilon}
\end{aligned}
\tag{65}$$

Estas ecuaciones se resuelven de forma parecida a las de Roothaan, excepto que se hace de forma simultánea (para espines α y β). Es decir, el procedimiento usado es el SCF.

1.7. LIMITACIONES DEL MÉTODO DE HARTREE-FOCK

A pesar de ser la base de otros métodos más precisos, la metodología Hartree-Fock tiene limitaciones importantes [4-5]:

a) Los orbitales espaciales se expanden en un conjunto de funciones de base, que cuanto más completo es, mayor es la flexibilidad de la función de onda, y menor es el valor esperado de la energía. Esto supone un aumento del rendimiento computacional, pero una disminución de la energía hasta el **límite Hartree-Fock**, que es el que da la energía exacta E_0 para nuestro modelo de Hamiltoniano. La diferencia entre la energía exacta ϵ_0 y la energía límite HF, E_0 , es la llamada **energía de correlación**:

$$E_{\text{corr}} = \epsilon_0 - E_0 \quad (66)$$

b) El método de Hartree-Fock no trata la E_{corr} correctamente, porque no tiene en cuenta la correlación entre electrones con espines antiparalelos y considera que los electrones se mueven en un campo promedio creado por el resto. Para incluir la correlación electrónica debe acudir a los denominados métodos **post-Hartree-Fock**.

c) Los fallos más habituales son:

- Acortamiento de las longitudes de enlace covalentes, debido a que la repulsión electrónica no está suficientemente representada.
- Pueden fallar o dar resultados erróneos en los casos en que el número y la naturaleza de los enlaces cambia los pares electrónicos (energías de disociación, reducción u oxidación).
- Las frecuencias de vibración armónicas tienen un error aproximadamente de un 10%.

2.- MÉTODOS POST-HARTREE-FOCK

En el esquema de Hartree-Fock, la interacción electrostática se aproxima considerando la interacción de cada electrón con un campo eléctrico

promedio generado por el resto de electrones. El error introducido por esta aproximación es la energía de correlación. Hay disponibles diferentes métodos que sirven para tener en cuenta la energía de correlación más allá de la aproximación de Hartree-Fock [4-5]. Son los denominados métodos post-Hartree-Fock. Estos métodos incluyen: teoría de perturbaciones Møller-Plesset, métodos de interacción de configuraciones, métodos de cluster acoplados y energías dobles de Brueckner.

2.1. INTERACCIÓN DE CONFIGURACIONES (CI)

Aquí se considera que la función de onda exacta $|\Phi_0\rangle$ no puede expresarse como un simple determinante tal y como expresa la teoría de Hartree-Fock. En su lugar, la función de onda se construye como una combinación lineal de determinantes [4-5]. El método procede construyendo estos determinantes sustituyendo uno o más **orbitales ocupados** dentro del determinante Hartree-Fock por uno o más **orbitales virtuales**. Es decir, usamos estas funciones de base polielectrónicas (los determinantes) para expandir la función de onda polielectrónica exacta $|\Phi_0\rangle$.

En una sustitución simple, un orbital virtual ϕ_a sustituye a un orbital ocupado ϕ_r dentro del determinante de Slater. Esto equivale a excitar a un electrón hasta un orbital de más alta energía. Del mismo modo, en una doble sustitución, dos orbitales ocupados se sustituyen por orbitales virtuales: $\phi_a \rightarrow \phi_r$ y $\phi_b \rightarrow \phi_s$. De la misma forma se van introduciendo excitaciones de orden superior.

Siempre que $|\Psi_0\rangle$, la función de onda monodeterminantal, sea una aproximación razonable para $|\Phi_0\rangle$, se podría expandir la función de onda exacta como [4-5]:

$$|\Phi_0\rangle = C_0|\Psi_0\rangle + \sum_{ar} C_a^r |\Psi_a^r\rangle + \sum_{\substack{a<b \\ r<s}} C_{ab}^{rs} |\Psi_{ab}^{rs}\rangle + \sum_{\substack{a<b<c \\ r<s<t}} C_{abc}^{rst} |\Psi_{abc}^{rst}\rangle + \dots \quad (67)$$

Si se tuvieran en cuenta todas las posibles excitaciones (N-excitaciones) al expandir la función de onda, podría construirse la función de onda CI completa o **full-CI**. Esta es la función más completa, dentro del límite del uso de bases finitas. Es decir, tendríamos:

$$|\Phi_0\rangle = C_0|\Psi_0\rangle + \sum_{s>0} C_s |\Psi_s\rangle \quad (68)$$

donde **s** corresponde a todas las posibles sustituciones.

Este es un ejemplo de optimización forzada, la energía se minimizará bajo la limitación de que la función de onda CI está normalizada. Introduciendo un multiplicador de Lagrange, este puede escribirse como:

$$L = \langle \Psi_{ci} | \mathcal{H} | \Psi_{ci} \rangle - \lambda [\langle \Psi_{ci} | \Psi_{ci} \rangle - 1] \quad (69)$$

El primer bracket es la energía de la función de onda CI, el segundo bracket es la norma de la función de onda. En términos de determinantes, la ecuación (69) puede expresarse como:

$$\begin{aligned} \langle \Psi_{ci} | \mathcal{H} | \Psi_{ci} \rangle &= \sum_{i=0} \sum_{j=0} a_i a_j \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle = \sum_{i=0} a_i^2 E_i + \sum_{i=0} \sum_{j \neq i} a_i a_j \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle \\ \langle \Psi_{ci} | \Psi_{ci} \rangle &= \sum_{i=0} \sum_{j=0} a_i a_j \langle \Phi_i | \Phi_j \rangle = \sum_{i=0} a_i^2 \langle \Phi_i | \Phi_i \rangle = \sum_{i=0} a_i^2 \end{aligned} \quad (70)$$

Los elementos diagonales del sumatorio que involucran al operador Hamiltoniano, son las energías de los correspondientes determinantes. El solapamiento de elementos entre los determinantes es cero, debido a cómo se construyeron los OM's. El procedimiento variacional corresponde al ajuste de todas las derivadas de la función de Lagrange (69) con respecto a la expansión de coeficientes a_i iguales a cero.

$$\begin{aligned}\frac{\partial L}{\partial a_i} &= 2 \sum_j a_j \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle - 2\lambda a_i = 0 \\ a_i [\langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_i \rangle - \lambda] + \sum_{j \neq i} a_j \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle &= 0 \\ a_i (E_i - \lambda) + \sum_{j \neq i} a_j \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle &= 0\end{aligned}\tag{71}$$

Si sólo hay un determinante en la expansión ($a_0=1$), la ecuación (71) muestra que el multiplicador de Lagrange es la energía CI, $\lambda=E$.

Como se vio en la ecuación (71), para cada i , el problema variacional se convierte en resolver un conjunto de ecuaciones seculares CI. Introduciendo la notación $\mathcal{H}_{ij} = \langle \Phi_i | \mathcal{H} | \Phi_j \rangle$, la ecuación se transforma en:

$$\begin{pmatrix} \mathcal{H}_{00} - E & \mathcal{H}_{01} & \dots & \mathcal{H}_{0j} & \dots \\ \mathcal{H}_{10} & \mathcal{H}_{11} - E & \dots & \mathcal{H}_{1j} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \mathcal{H}_{j0} & \dots & \dots & \mathcal{H}_{jj} - E & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ \dots \\ a_j \\ \dots \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ \dots \end{pmatrix}\tag{72}$$

que en la notación más comprimida puede expresarse como $(\mathcal{H}-E\mathbf{I})\mathbf{a}=0$ o como $\mathcal{H}\mathbf{a}=E\mathbf{a}$. Resolver la ecuación secular es equivalente a diagonalizar la matriz CI. La energía CI se obtiene como el más bajo valor propio de la matriz

CI, y el correspondiente vector propio contiene los coeficientes a_i de los determinantes de la ecuación (67). El segundo valor propio más bajo corresponde al primer estado excitado, y así sucesivamente.

Como el procedimiento es complejo e inviable excepto para moléculas pequeñas, es necesaria la **truncación** de la base N-electrónica. Así, tenemos:

- . **CIS**, Interacción de Configuraciones Simple. Sólo se incluyen las monoexcitaciones. El problema es que en este caso no incluimos bien la energía de correlación, porque las excitaciones sencillas no interaccionan con el determinante HF (esto es del teorema de Brillouin) $\rightarrow \langle \Psi_0 | \mathcal{H} | \Psi_a^r \rangle = 0$. El hecho de hacer un CIS para tener en cuenta la correlación, no nos lleva a ningún sitio, pues a todos los efectos CIS=HF.

- . **CID**, Interacción de Configuraciones Doble. Sólo se incluyen las biexcitaciones. De este modo se describe bastante bien la energía de correlación para moléculas pequeñas.

- . **CISD**, Interacción de Configuraciones Simples y Dobles. Es una de las metodologías más usada, debido sobre todo a su bajo coste computacional, porque el número de excitaciones sencillas es mucho menor que el de dobles.

El problema de estas truncaciones es que provoca la **inconsistencia en tamaño** (proporción entre la energía del sistema en su totalidad, y la energía de las partículas que lo constituyen). Esto es bastante importante porque puede suponer describir mejor fragmentos pequeños que grandes de los mismos componentes. Los métodos full-CI y HF sí son consistentes en tamaño.

2.2. INTERACCIÓN DE CONFIGURACIONES CUADRÁTICA, CON EXCITACIONES SENCILLAS Y DOBLES (QCISD)

Se trata de una metodología inicialmente desarrollada por Pople y colaboradores [10-13] que trata de solucionar el problema de la inconsistencia de tamaño de la CI. Es un método intermedio entre CI y CC (Coupled Clusters). Podemos decir que QCISD(T) como CCSD(T), que se verá posteriormente, se comportan casi como una full-CI, porque incluyen cuádruples excitaciones y son consistentes en tamaño. Toma como función de onda de referencia la de HF, y utiliza orbitales virtuales para los electrones excitados.

Los operadores usados para la construcción de la función de onda QCISD son:

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_1 &= \sum_{ar} a_a^r \hat{t}_a^r \\ \mathcal{T}_2 &= \sum_{abrs} a_{ab}^{rs} \hat{t}_{ab}^{rs} \\ \mathcal{T}_3 &= \sum_{abcrst} a_{abc}^{rst} \hat{t}_{abc}^{rst} \end{aligned} \tag{73}$$

donde t_a^r , t_{ab}^{rs} y t_{abc}^{rst} \hat{t}_a^r , \hat{t}_{ab}^{rs} y \hat{t}_{abc}^{rst} son operadores de sustitución elemental y a_a^r , a_{ab}^{rs} y a_{abc}^{rst} son los coeficientes variacionales que hay que hallar a partir de la proyección de la función de Schrödinger $(\mathcal{H}-\mathbf{E})\Psi$, donde \mathcal{H} es el Hamiltoniano completo, y \mathbf{E} la energía total del sistema.

$$\begin{aligned} \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}} - \mathbf{E} | \Psi \rangle &= 0 \\ \langle \Psi_a^r | \hat{\mathcal{H}} - \mathbf{E} | \Psi \rangle &= 0 \\ \langle \Psi_{ab}^{rs} | \hat{\mathcal{H}} - \mathbf{E} | \Psi \rangle &= 0 \end{aligned} \tag{74}$$

Usando las ecuaciones fundamentales de HF y la normalización intermedia, podemos hallar las energías. El problema es que estas energías no son consistentes en tamaño. Para solucionar esto, se añaden una serie de términos en las ecuaciones (combinaciones de los operadores \mathcal{T}_n). Si

queremos generalizar hasta x sustituciones, deberemos añadir los términos cuadráticos $\mathcal{T}_{x-1}\mathcal{T}_2$ para el nivel de excitación $(x-1)$ y $\mathcal{T}_x\mathcal{T}_2$ para el nivel de excitación x . Siempre que aparezca el término $\mathcal{T}_2\mathcal{T}_2$ debe incluirse el factor $1/2$.

Para QCISD, las ecuaciones de proyección son:

$$\begin{aligned}
 \langle \Psi_0 | \hat{H} | \mathcal{T}_2 \Psi_0 \rangle &= \mathbf{E}_{\text{corr}} \\
 \langle \Psi_a^r | \hat{H} | (\mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2 + \mathcal{T}_3) \Psi_0 \rangle &= \mathbf{a}_a^r \mathbf{E}_{\text{corr}} \\
 \langle \Psi_{ab}^{rs} | \hat{H} | \left(1 + \mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2 + \mathcal{T}_3 + \frac{1}{2} \mathcal{T}_2^2 \right) \Psi_0 \rangle &= \mathbf{a}_{ab}^{rs} \mathbf{E}_{\text{corr}} \\
 \langle \Psi_{abc}^{rst} | \hat{H} | (1 + \mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2 + \mathcal{T}_3 + \mathcal{T}_2\mathcal{T}_3) \Psi_0 \rangle &= \mathbf{a}_{abc}^{rst} \mathbf{E}_{\text{corr}}
 \end{aligned} \tag{75}$$

El problema, es que este método no incluye las triples excitaciones (término $\mathcal{T}_1\mathcal{T}_2$). Esta contribución se incluye en los cálculos QCISDT, pero es demasiado costosa computacionalmente, debido a los muchos términos, en la matriz del Hamiltoniano, que involucran esas triples excitaciones.

El método QCISD(T), que incluye la teoría de perturbaciones para desarrollar las triples excitaciones, es más preciso que el QCISD, y mucho más costoso computacionalmente. Normalmente se limita a moléculas que tienen átomos pesados, porque éstos requieren un gran número de funciones de base N-electrónicas.

2.3. TEORÍA COUPLED CLUSTER (CC)

Desde que fuera introducida en la década de 1960 por Čížek y Paldus [14], la teoría CC se ha convertido quizá en el método más fiable para aproximar las soluciones de la ecuación de Schrödinger y para la predicción de

estructuras moleculares [23]. A lo largo de los años, el método ha ido perfeccionándose y a finales de la década de los años 70 del siglo XX Pople y Bartlett comenzaron a desarrollar los programas para su implementación en los ordenadores. En 1982 Purvis y Bartlett [15] presentaron las ecuaciones para CC simples y dobles (CCSD) y su implementación.

Basándonos en la teoría vista anteriormente para CI, y suponiendo que podemos escribir todos los determinantes de Slater derivados de todas las posibles excitaciones de orbitales ocupados a virtuales, y definiendo los operadores de creación a_r^\dagger y aniquilación a_r como:

$$\begin{aligned} a_r^\dagger |\phi_s \dots \phi_i\rangle &= |\phi_r \phi_s \dots \phi_i\rangle \\ a_r |\phi_r \phi_s \dots \phi_i\rangle &= |\phi_s \dots \phi_i\rangle \end{aligned} \quad (76)$$

podremos definir el operador cluster mono-orbital, o también llamado 'amplitud cluster' como:

$$t_a = \sum_r t_a^r a_r^\dagger a_a \quad (77)$$

donde el operador a_a suprime al orbital ϕ_a del determinante en el que actúa el operador, mientras que a_r^\dagger introduce al orbital ϕ_r en su lugar.

De forma similar, un operador bi-orbital será:

$$\hat{t}_{ab} = \sum_{r>s} t_{ab}^{rs} a_r^\dagger a_s^\dagger a_b a_a \quad (78)$$

vemos que el operador de creación es sólo para los orbitales virtuales y el de aniquilación para los orbitales ocupados.

De las expresiones anteriores podemos definir los operadores de clusters totales mono y bi-orbitales:

$$\begin{aligned}\hat{T}_1 &= \sum_a \hat{t}_a = \sum_{ar} t_a^r a_r^\dagger a_a \\ \hat{T}_2 &= \frac{1}{2} \sum_{ab} \hat{t}_{ab} = \frac{1}{4} \sum_{abrs} t_{ab}^{rs} a_r^\dagger a_s^\dagger a_b a_a\end{aligned}\tag{79}$$

y de forma general, el operador cluster n-orbital es:

$$\hat{T}_n = \left(\frac{1}{n!}\right)^2 \sum_{ab\dots rs} t_{ab\dots}^{rs\dots} a_r^\dagger a_s^\dagger \dots a_b a_a\tag{80}$$

Esto reduce enormemente la ecuación de la función de onda, que para cuatro electrones queda:

$$\Psi = e^{\hat{T}_1 + \hat{T}_2} \Phi_0 = e^{\hat{T}} \Phi_0\tag{81}$$

El operador exponencial, puede expandirse del siguiente modo:

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{\hat{T}^2}{2!} + \frac{\hat{T}^3}{3!} + \dots + \frac{\hat{T}^n}{n!}\tag{82}$$

Este 'ansatz exponencial' es una de las ecuaciones centrales de la teoría coupled clusters. El operador \mathcal{T} , al ser aplicado sobre el determinante de referencia, produce una nueva función de onda que contiene funciones clusters, cada una de las cuales correlaciona el movimiento de los electrones. Los operadores clusters, \mathcal{T}_n , se refieren normalmente a los operadores de excitación, y los determinantes producidos a partir de Φ_0 se parecen bastante a los estados excitados de la teoría HF. El operador cluster también puede truncarse. La truncación depende sólo del Hamiltoniano \mathcal{H} , y no de \mathcal{T} o del número de electrones.

. **CCD**: Coupled Cluster dobles $\mathcal{T} = \mathcal{T}_2$

$$\text{donde: } |\Psi_{\text{CCD}}\rangle = e^{\hat{T}_2} |\Phi_0\rangle$$

. **CCSD**: Coupled cluster simples y dobles $\mathcal{T} = \mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2$

$$\text{donde: } |\Psi_{\text{CCSD}}\rangle = e^{(\hat{T}_1 + \hat{T}_2)} |\Phi_0\rangle$$

. **CCSDT**: Coupled cluster simples, dobles y triples: $\mathcal{T} = \mathcal{T}_1 + \mathcal{T}_2 + \mathcal{T}_3$

$$\text{donde: } |\Psi_{\text{CCSDT}}\rangle = e^{(\hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3)} |\Phi_0\rangle$$

Los métodos CI y CC [4-5], si no están truncados (full-CI y full-CC), conducen a la función de onda exacta. La diferencia es que CC, además de ser 'consistente en tamaño', también es 'extensiva en tamaño'. Ésta es una característica estrictamente matemática de la función de onda, que no depende del sistema que se estudia, y se aplica a todas las regiones de la superficie de energía potencial. El término fue popularizado por Bartlett y está basado en una analogía con las propiedades extensivas de la termodinámica.

La ecuación de Schrödinger queda de la forma:

$$\hat{\mathcal{H}}\mathbf{e}^{\hat{\mathcal{T}}}|\Psi\rangle = \mathbf{E}\mathbf{e}^{\hat{\mathcal{T}}}|\Psi\rangle \quad (83)$$

y la energía será:

$$\mathbf{E} = \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}}\mathbf{e}^{\hat{\mathcal{T}}} | \Phi_0 \rangle = \mathbf{E} \langle \Phi_0 | \mathbf{e}^{\hat{\mathcal{T}}} | \Phi_0 \rangle \quad (84)$$

La cual usando la expansión del exponencial (el ansatz), queda de la forma:

$$\mathbf{E} = \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}} | \Phi_0 \rangle + \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}}\hat{\mathcal{T}} | \Phi_0 \rangle + \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}}\frac{\hat{\mathcal{T}}^2}{2!} | \Phi_0 \rangle + \langle \Phi_0 | \hat{\mathcal{H}}\frac{\hat{\mathcal{T}}^3}{3!} | \Phi_0 \rangle + \dots \quad (85)$$

Para estados electrónicos de capa cerrada, la determinación de propiedades moleculares con esta metodología proporciona unos resultados muy precisos con respecto a los resultados experimentales (geometrías, frecuencias vibracionales armónicas, intensidades IR y momentos dipolares). Por otro lado, las superficies de energía potencial de especies de capa abierta dan lugar a menudo a serios problemas computacionales. Por ejemplo, el cálculo de un radical catiónico con la aproximación CCSD(T) requiere tres veces más coste de cálculo que el análogo con capas cerradas, incluso usando como determinante de referencia el ROHF. Esto se debe a una interacción entre los electrones 'open' y 'closed-shell' en la matriz de Fock, y que aparece en las expresiones CC espín-orbital, que contienen distintos componentes α y β . A este efecto se han desarrollado técnicas de 'restricción de espín', que han creado tendencia a la hora de dar la función de onda de referencia para mantener la simetría de espín (como los determinantes ROHF). El problema es que esto no asegura que la función de onda sea función propia de \mathbf{S}^2 .

2.4. ORBITALES DE BRUECKNER

La truncación más común de CC es CCSD. Es posible realizar un cálculo CCSD en el que los efectos de las excitaciones simples se incluyan dentro de los orbitales. Los orbitales resultantes son los llamados 'orbitales de Brueckner' [16], y un determinante formado por orbitales de Brueckner tiene solapamiento máximo con la función de onda para ese determinante. Este tratamiento se denomina **método de Brueckner doble (BD)**, y es, en principio, más preciso que el CCSD.

En la década de los años 80 del siglo XX, este método se aplicó junto con la teoría CC. Así, surgen los métodos:

- . **B-CCD**: Brueckner Coupled Cluster dobles ($T_1 = 0$)
- . **B-CCDT**: Brueckner Coupled Cluster dobles con corrección perturbacional para triples excitaciones.

Los métodos de Brueckner son muy usados en sistemas inestables debido a la ruptura de la simetría orbital, donde la función de onda no mantiene las características de simetrías de espín y espacial.

2.5 TEORÍA DE PERTURBACIONES DE MØLLER-PLESSET

La idea en los métodos perturbativos es que el problema considerado difiera ligeramente de un problema que ya haya sido resuelto. De esta forma el Hamiltoniano para el nuevo problema se puede expresar como la suma del Hamiltoniano original, \mathcal{H}_0 , más un término que represente la perturbación, \mathcal{V} . Usando una expansión en serie de Taylor se pueden ir añadiendo términos de corrección a la energía y función de onda sin perturbar, de forma que el resultado aproxime la solución para el sistema perturbado. En nuestro caso, ya que estamos interesados en la energía de correlación, seleccionamos el

Hamiltoniano Hartree-Fock como Hamiltoniano sin perturbar. El tratamiento considera la teoría de perturbaciones de Rayleigh-Schrödinger aplicada a un problema N-electrónico. Esta aproximación fue aplicada por C. Møller y M.S. Plesset [17, 4-5] en los primeros tiempos de la mecánica cuántica. El tratamiento se conoce como teoría de perturbaciones de Møller-Plesset.

2.5.1. TEORÍA DE PERTURBACIONES DE RAYLEIGH-SCHRÖDINGER

Podemos considerar esta teoría como el tratamiento perturbativo básico en el campo mecanocuántico [4]. El punto de partida es la ecuación de valores propios de Rayleigh-Schrödinger:

$$\hat{\mathcal{H}}|\Phi\rangle = (\hat{\mathcal{H}}_0 + \hat{\mathcal{V}})|\Phi\rangle = \mathbf{E}|\Phi\rangle \quad (86)$$

donde \mathcal{V} , es una **perturbación** del Hamiltoniano sin perturbar o de orden cero, \mathcal{H}_0 . En el tratamiento se introduce un parámetro λ que afecta a la perturbación: $\lambda\mathcal{V}$. Para $\lambda=0$, no habrá perturbación de ningún tipo; y para $\lambda=1$ la perturbación es completa, y estaríamos tratando con el hamiltoniano exacto. Es decir, λ es una corrección.

El Hamiltoniano real constará, por tanto, de dos partes:

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{H}}_0 + \lambda\hat{\mathcal{V}} \quad (87)$$

La función de onda y la energía, pueden expresarse como una serie de potencias de λ , ya que \mathcal{H} es función de λ , por lo que sus funciones y valores propios también lo serán:

$$\begin{aligned}\Psi_i &= \Psi^0 + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \lambda^3 \Psi^{(3)} + \dots \lambda^n \Psi^{(n)} \\ E_i &= E^0 + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots \lambda^n E^{(n)}\end{aligned}\tag{88}$$

es decir:

$$\begin{aligned}\Psi_i &= \Psi_i(\vec{r}, \lambda) \\ E_i &= E_i(\lambda)\end{aligned}\tag{89}$$

Sustituyendo en la ecuación de Schrödinger, se obtiene:

$$\begin{aligned}(\hat{\mathcal{H}}^{(0)} + \lambda \hat{\mathcal{H}}^{(1)}) (\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots) = \\ = (E^0 + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \dots) (\Psi^{(0)} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots)\end{aligned}\tag{90}$$

Agrupando los términos de igual orden de λ , se tiene: **(91)**

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{H}}_0 \Psi^{(0)} + \lambda (\hat{\mathcal{V}} \Psi^{(0)} + \hat{\mathcal{H}}_0 \Psi^{(1)}) + \lambda^2 (\hat{\mathcal{V}} \Psi^{(1)} + \hat{\mathcal{H}}_0 \Psi^{(2)}) + \dots = \\ = E^{(0)} \Psi^{(0)} + \lambda (\hat{\mathbf{E}}^{(1)} \Psi^{(0)} + \hat{\mathbf{E}}^{(0)} \Psi^{(1)}) + \lambda^2 (\hat{\mathbf{E}}^{(2)} \Psi^{(0)} + \hat{\mathbf{E}}^{(1)} \Psi^{(1)} + \hat{\mathbf{E}}^{(0)} \Psi^{(2)}) + \dots\end{aligned}$$

donde $\Psi^{(0)}$ y E^0 corresponden a la función de onda y a la energía del sistema, sin influencia externa. Éstas se llaman 'soluciones no-perturbadas' o de orden cero. $\Psi^{(1)}$, $\Psi^{(2)}$, ..., y $E^{(1)}$, $E^{(2)}$ son las correcciones de primer, segundo, ..., orden.

Partiendo de la ecuación (91), después de haber agrupado los términos del mismo orden de λ , podemos hacer aproximaciones a la energía del sistema.

. **Corrección de orden cero:** La ecuación que obtenemos es la correspondiente al sistema sin perturbar (1):

$$\hat{\mathcal{H}}_0 \left| \Psi^{(0)} \right\rangle = \mathbf{E}^{(0)} \left| \Psi^{(0)} \right\rangle \quad (92)$$

. **Corrección de orden uno:** No se conoce $\Psi^{(1)}$, pero puede expandirse como un conjunto de funciones propias del hamiltoniano de orden cero:

$$\Psi^{(0)} = \sum_n \mathbf{c}_n \Psi_n^{(0)} \quad (93)$$

Partiendo de:

$$\begin{aligned} \hat{\nu} \Psi^{(0)} + \hat{\mathcal{H}}_0 \Psi^{(1)} &= \mathbf{E}^{(1)} \Psi^{(0)} + \mathbf{E}^{(0)} \Psi^{(1)} \\ (\hat{\mathcal{H}}_0 - \mathbf{E}^{(0)}) \Psi^{(1)} &= (\mathbf{E}^{(1)} - \hat{\nu}) \Psi^{(0)} \end{aligned} \quad (94)$$

y sustituyendo en ella la expansión (93), obtenemos:

$$\begin{aligned} \sum_n \mathbf{c}_n (\hat{\mathcal{H}}_0 \Psi_n^{(0)} - \mathbf{E}^{(0)} \Psi_n^{(0)}) &= (\mathbf{E}^{(1)} - \hat{\nu}) \Psi^{(1)} \\ \sum_n \mathbf{c}_n (\mathbf{E}_n^{(0)} - \mathbf{E}^{(0)}) \Psi_n^{(0)} &= (\mathbf{E}^{(0)} - \hat{\nu}) \Psi^{(1)} \end{aligned} \quad (95)$$

Operando por la izquierda por $\Psi_m^{(0)*}$, integrando a todo el espacio, y haciendo uso de la propiedad de ortonormalidad entre el conjunto de funciones $\Psi_n^{(0)}$, obtenemos las correcciones de energía y de la función de onda a primer orden:

$$\begin{aligned} E^{(1)} &= \int \Psi^{(0)*} \hat{V} \Psi^{(0)} d\tau \\ \Psi^{(1)} &= \sum_{m \neq i} \frac{-\int \Psi_m^{(0)*} \hat{V} \Psi^{(0)} d\tau}{(E_m^{(0)} - E^{(0)})} \Psi_m^{(0)} \end{aligned} \quad (96)$$

Lo que proporciona las expresiones de la energía y de la función de onda corregidas a primer orden:

$$\begin{aligned} E &= E^{(0)} + E^{(1)} = E^{(0)} + \int \Psi^{(0)*} \hat{V} \Psi^{(0)} d\tau \\ |\Phi\rangle &= \Psi^{(0)} + \sum_{m \neq i} \frac{-\int \Psi_m^{(0)*} \hat{V} \Psi^{(0)} d\tau}{(E_m^{(0)} - E^{(0)})} \Psi_m^{(0)} \end{aligned} \quad (97)$$

. **Corrección de orden dos:** se obtiene de manera análoga a la anterior, tomando los términos en λ^2 , se obtiene la corrección de la energía a segundo orden:

$$E^{(2)} = \int \Psi^{(0)*} \hat{V} \Psi^{(1)} d\tau = \sum_{n \neq i} \frac{\left| \langle \Psi^{(0)} | \hat{V} | \Psi_n^{(0)} \rangle \right|^2}{E^{(0)} - E_n^{(0)}} \quad (98)$$

2.5.2. TEORÍA DE PERTURBACIONES DE MØLLER-PLESSET

Møller y Plesset introdujeron una particularización a la teoría de Rayleigh-Schrödinger [17, 4-5]. La participación del Hamiltoniano se da del siguiente modo:

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{H}}_0 + \hat{\mathcal{V}} \quad (99)$$

donde \mathcal{H}_0 y \mathcal{V} se definen como:

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{H}}_0 &= \sum_i f(i) = \sum_i [h(i) + v^{\text{HF}}(i)] \\ \hat{\mathcal{V}} &= \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} - \hat{\mathcal{V}}^{\text{HF}} = \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} - \sum_i v^{\text{HF}}(i) \end{aligned} \quad (100)$$

En este método la función de onda de orden cero en el determinante HF y la energía de orden cero es la suma de las energías de los orbitales moleculares. A su vez, la corrección de primer orden de la energía es:

$$\begin{aligned} \mathbf{E}_0^{(1)} &= \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{V}} | \Psi_0 \rangle = \langle \Psi_0 | \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} | \Psi_0 \rangle - \langle \Psi_0 | \sum_{i < j} v^{\text{HF}}(i) | \Psi_0 \rangle = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ba \rangle - \sum_a \langle a | v^{\text{HF}} | a \rangle = -\frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ab \rangle \end{aligned} \quad (101)$$

por lo que la expresión de la energía corregida a primer orden es:

$$\mathbf{E}_0 = \mathbf{E}_0^{(0)} + \mathbf{E}_0^{(1)} = \sum_a \mathbf{E}_a - \frac{1}{2} \sum_{ab} \langle ab || ab \rangle \quad (102)$$

Este resultado muestra que la energía corregida a primer orden no es nada más que la energía HF.

La corrección de la energía a segundo orden viene dada por la expresión (98), donde el sumatorio sobre \mathbf{n} abarca únicamente las biexcitaciones (las monoexcitaciones no contribuyen, debido al teorema de Brillouin; y las excitaciones triples no interaccionan con $|\Psi^0\rangle$ debido a la naturaleza bieletrónica de la perturbación). Teniendo en cuenta que:

$$\hat{\mathcal{H}}_0 |\Psi_{ab}^{rs}\rangle = \left[E_0^{(0)} - (E_a + E_b - E_r - E_s) \right] |\Psi_{ab}^{rs}\rangle \quad (103)$$

(donde ϵ representa la energía de los orbitales moleculares) la corrección de la energía a segundo orden viene dada por:

$$E_0^{(2)} = \sum_{\substack{a < b \\ r < s}} \frac{\left| \langle \Psi_0 | \sum_{i < j} r_{ij}^{-1} | \Psi_{ab}^{rs} \rangle \right|^2}{E_a + E_b - E_r - E_s} \quad (104)$$

Así, pueden obtenerse análogamente las expresiones para la corrección de la energía y de la función de onda para órdenes tercero, cuarto, quinto y sexto, llamados MP3, MP4, MP5 y MP6 respectivamente.

La mayor ventaja de este método, es que la tendencia al cambio de la energía, puede deducirse a partir de la función de onda no perturbada.

3.- FUNCIONES DE BASE

Como se ha visto en las secciones anteriores, entre los modelos matemáticos utilizados para representar la estructura electrónica de sistemas microscópicos, uno de los más valiosos es el de Hartree-Fock dentro de la aproximación de Roothaan-Hall. En él, el mayor problema a resolver es la selección de las funciones de base que serán usadas para representar los orbitales de Hartree-Fock. Por lo tanto, aunque el modelo de Hartree-Fock-Roothaan es atractivo, para ser usado apropiadamente se imponen las soluciones de carácter técnico, tales como:

¿Qué funciones matemáticas pueden ser usadas como conjunto de base?

¿Cuántas funciones de base deben ser utilizadas para representar apropiadamente el sistema de estudio?

Normalmente se consideran tres estrategias para orientar la selección en relación al tipo y número de funciones de base:

- 1.- Las funciones de base deben capaces de adaptarse (de describir) el sistema en que se están aplicando, así como propiciar la obtención de propiedades físicas compatibles con las observadas experimentalmente.
- 2.- El número de funciones de base debe corresponder al de una serie completa, o muy próximo cuando sea posible. En otras palabras, el cálculo Hartree-Fock no debería presentar dependencia significativa con relación al número de funciones de base.
- 3.- La selección del tipo y del número de funciones de base también depende de un aspecto puramente computacional: la determinación de todas las integrales necesarias para el cálculo de cualquier propiedad del sistema debe obtenerse sin mucha dificultad.

3.1. TIPOS DE FUNCIONES DE BASE

3.1.1. FUNCIONES HIDROGENOIDES

Para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock en los primeros años de desarrollo de los programas de estructura electrónica, la selección del tipo de función de base recayó sobre las funciones hidrogenoides. Estas funciones resultaban apropiadas porque se habían obtenido como solución exacta de la ecuación de Schrödinger para átomos monoeléctricos.

Para los átomos monoeléctricos con carga nuclear **Z** las funciones hidrogenoides en coordenadas polares presentan la forma siguiente:

$$\chi_{nlm}(r, \theta, \varphi) = R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (105)$$

donde:

$$R_{nl}(r) = r' \exp\left(-\frac{Zr}{n}\right) \mathcal{L}_{n-l-1}^{2l+1}\left(\frac{2Zr}{n}\right) \quad (106)$$

Las funciones $Y_{lm}(\Theta, \Phi)$ son los **armónicos esféricos**, **L** son los polinomios asociados de Laguerre, **n** y **l** son números enteros, y **Z** es la carga nuclear.

Las funciones hidrogenoides forman un conjunto de base ortogonal, y su uso presenta el problema del difícil cálculo de ciertas integrales de energía.

3.1.2. FUNCIONES DE SLATER (STO)

Uno de los primeros casos de funciones de base con buenos resultados, por simplificar la determinación de las integrales de energía, fueron las funciones de Slater ("Slater Type Orbitals", STO) [18, 4-5]. Estas funciones presentan una cierta semejanza con las funciones hidrogenoides. Su representación matemática corresponde a la mostrada en la ecuación (105), sustituyéndose la parte radial por:

$$R_n(r, \xi) = N(n, \xi) r^{n-1} \exp(-\xi r) \quad (107)$$

donde $N(n, \xi)$ es un factor de normalización, equivalente a:

$$N(n, \xi) = \frac{\left(\frac{2}{\xi}\right)^{n+\frac{1}{2}}}{[(2n)!]^{\frac{1}{2}}} \quad (108)$$

donde ξ es la carga nuclear efectiva.

Las funciones hidrogenoides y las de Slater son soluciones de la ecuación de Schrödinger, pero su desarrollo proviene de distintos tipos de potencial. Las de Slater, a diferencia de las anteriores, no son ortogonales.

3.1.3. FUNCIONES GAUSSIANAS (GTO)

Las funciones de Slater no permiten una resolución analítica de las integrales bielectrónicas a tres o cuatro centros, y en cualquier caso su manipulación desde el punto de vista computacional es lento. Para solucionar

estos problemas, se introdujeron las funciones gaussianas (Gaussian Type Orbitals - GTO). Al igual que las funciones de Slater, su representación matemática corresponde a la mostrada en la ecuación (105), sustituyéndose la parte radial por:

$$R_n(r, \alpha) = N(n, \alpha) r^{n-1} \exp(-\alpha r^2) \quad (109)$$

donde $N(n, \alpha)$, factor de normalización, es equivalente a:

$$N(n, \alpha) = 2^{(2n+1)} \alpha^{\frac{(2n+1)}{4}} \left[(2n-1)!! \right]^{\frac{1}{2}} (2\pi)^{-\frac{1}{4}} \quad (110)$$

La diferencia básica entre la función radial de Slater (107) y la función radial gaussiana (109), además del factor de normalización, está en el término exponencial, que en la función gaussiana está elevado al cuadrado. Esta pequeña diferencia introduce una importante propiedad a favor de las funciones gaussianas, que puede enunciarse como: "el producto de dos o más funciones gaussianas es siempre una función gaussiana".

3.2. FUNCIONES DE POLARIZACIÓN

Las funciones de polarización sirven para representar las distorsiones de la nube electrónica en un entorno molecular [4-5]. Estas funciones son importantes en la descripción de los enlaces químicos y corresponden a funciones adicionales con momento angular diferente (normalmente más alto) de aquel presentado por la base original. Por ejemplo, para el átomo de carbono una función de base convencional incluiría solamente funciones de base del tipo *s* y *p*. La introducción de funciones de polarización correspondería

a la introducción de funciones del tipo d , f , g , etc. Para átomos del 2º y 3º periodos de la tabla periódica las funciones de base más frecuentemente empleadas utilizan de una a tres funciones de polarización de tipo d .

El uso de funciones de polarización puede modificar significativamente el valor absoluto o la tendencia de las propiedades calculadas. La elección depende de la calidad de los resultados a ser obtenidos, así como de la disponibilidad computacional. La inclusión de las funciones de polarización tiende a aumentar el conjunto de base significativamente, principalmente en moléculas con elevado número de átomos.

3.3. FUNCIONES DIFUSAS

Normalmente se usan para el cálculo de propiedades de aniones. Las funciones de base se desarrollan típicamente en sistemas atómicos neutros. Por otro lado, en sistemas aniónicos la nube electrónica presenta una tendencia a la expansión y, además, la descripción de ese electrón de más, no había sido contemplada en la obtención del conjunto de base inicial. Por ello, el conjunto de base original, debe ser aumentado en la región de valencia. Es decir, deben incluirse funciones de base del mismo tipo de las funciones ya existentes, pero con exponentes más pequeños, que describan mejor la región de valencia.

La elección de los exponentes puede hacerse variacionalmente. Sólo los exponentes de las funciones difusas se optimizan, y el conjunto de base original permanece inalterado. Una manera de hacerlo es considerar la función de base en la región de valencia como una serie geométrica, a través de la expresión:

$$\alpha_{i+1}(\mathbf{k}) = \frac{\alpha_i^2(\mathbf{k})}{\alpha_{i-1}(\mathbf{k})} \quad (111)$$

El exponente α_{i+1} corresponde al de la función difusa de tipo k . Este proceso puede repetirse indefinidamente y generar tantas funciones difusas como sean necesarias.

El criterio para la elección de cuántas y de qué tipo de funciones difusas deben ser incluidas, puede obtenerse a través de la comparación del efecto de esas funciones sobre una o varias propiedades cualesquiera calculadas con y sin funciones difusas.

3.4. MÉTODOS DE CONTRACCIÓN

Al desarrollarse los primeros paquetes software de estructura electrónica, el espacio en disco para almacenar principalmente integrales bielectrónicas era extremadamente reducido. Para ahorrar espacio se desarrollaron técnicas denominadas 'métodos de contracción de conjuntos de base'. Esto es, formación de grupos con algunas de las funciones del conjunto de base original, usándolos en el cálculo de propiedades atómicas y moleculares [4-5]. Por convenio, las funciones de base no contraídas se denominan **primitivas**.

Para contraer un conjunto de base debe cumplirse:

- El número de grupos de funciones de base contraídas, debe ser significativamente menor que el de funciones de base primitivas.
- Después del proceso de contracción, los valores de propiedades tales como energía electrónica, momento dipolar, energías orbitales, etc., deben ser próximos a los obtenidos con el conjunto de base primitivo.

Es decir, se quiere reducir lo más posible el número de funciones de base, con el menor desvío de las propiedades calculadas. De los métodos disponibles en la literatura, existen tres que son los más aplicados.

3.4.1. MÉTODO DE CONTRACCIÓN DE RAFFENETTI

La idea de contracción de un conjunto de base, es un reflejo del grado de arbitrariedad en la definición del propio conjunto de base. La selección de la función de base se basa en la calidad de los resultados deseados y en la minimización de los costes computacionales. Cuando se realiza un cálculo HF para un determinado átomo puede preguntarse si los orbitales atómicos resultantes podrían ser usados como funciones de base para un cálculo molecular. Esta es la base del método conocido como método de contracción de Raffenetti [20].

Por ejemplo: para el oxígeno atómico, las funciones de base están constituidas por $(9s5p)$ primitivas. Puede realizarse otro cálculo usando los orbitales atómicos como conjuntos de base. Así, el primer orbital s ocupado sería la primera función de base, el segundo orbital s ocupado sería la segunda, y el primer orbital p ocupado sería la tercera. El cálculo atómico con el conjunto $(9s5p)$ puede realizarse ahora con $[2s1p]$. Como se ve, el conjunto de base descontraído o primitivo se escribe entre paréntesis, y el contraído entre corchetes.

3.4.2. MÉTODO DE CONTRACCIÓN DE DUNNING

El problema de la contracción de Raffenetti es que es necesario repetir el mismo conjunto de primitivas tantas veces como número de orbitales atómicos haya en el sistema en estudio. Dunning presentó un método alternativo [21] denominado 'método de contracción alternada'. En este

método, las funciones primitivas raramente se repiten en los grupos de funciones contraídas, y los coeficientes de contracción son seleccionados principalmente en función de la mayor participación de determinado orbital atómico. Para el ejemplo del oxígeno, Dunning sugiere que las funciones con exponentes mayores (las más próximas a la región nuclear) sean provenientes del orbital $1s$, que describe la distribución electrónica en la región interna. Estas serán un primer grupo de funciones. Para el segundo grupo, que corresponde al de funciones más cercanas a la región de valencia, los coeficientes se obtienen a través de las contribuciones más significativas del orbital $2s$. Las primitivas que describen la región más externa deben permanecer descontraídas (sus exponentes son iguales a 1, lo que indica que no están siendo agrupadas con ninguna otra función). Para las funciones p se aplican las mismas reglas. Así, de un conjunto $(9s5p)$ se pasa a uno $[3s2p]$.

La posibilidad de agrupar primitivas a través de métodos de contracción generó distintas formas de representación de los conjuntos contraídos. Se vio antes que la representación $(nsmp) \rightarrow [lskp]$, no deja explícita el número de primitivas en cada grupo. Una alternativa, sugerida por Pople y colaboradores, fue la de representar los diferentes grupos de funciones por el número de primitivas. Este conjunto de bases no es necesariamente el mejor, pero es el más extendido y proporciona buenos rendimientos en la mayoría de los cálculos. En el apartado siguiente se recogen los tipos principales de funciones de base usadas [4-5].

3.5. DESCRIPCIÓN DE BASES

Existen distintos grupos de funciones de base desarrolladas desde puntos de vista o por grupos diferentes. Podemos por lo tanto categorizar u organizar los conjuntos de base utilizados normalmente. Una primera distinción corresponde a la diferenciación tradicional de bases como mínimas o extendidas. La diferencia es la siguiente:

BASE MÍNIMA. Es aquella que contiene el mínimo número de funciones de base necesarias para representar los orbitales atómicos ocupados de cada átomo en la molécula. Se usa una función de base por cada orbital atómico. Esta definición no es totalmente correcta, pues en la práctica se usan los orbitales 1s, 2s y 2p (cinco en total) para el Li y Be, por ejemplo, aunque los 2p no están ocupados. Lo mismo ocurre con el Na y el Mg donde se usan los orbitales 1s, 2s, 2p, 3s y 3p (nueve en total) aunque los 3p no están ocupados. Así, usamos 1 función para H y He; 5 funciones para Li-Ne; 9 para Na-Ar; 13 para K y Ca (los orbitales 3d no se incluyen) y 19 para Sc-Kr (se incluyen las 3d).

BASE EXTENDIDA. Se denomina así a la que usa más de una función de base por orbital atómico. Si se usan dos funciones de base por orbital se dice base doble zeta (DZ), si tres triple zeta (TZ), etc. Si sólo se duplican los orbitales de la capa de valencia se dice base de capa de valencia desdoblada o dividida, ("split valence"). Así, tendríamos bases doble zeta de valencia ("valence double zeta", DZV), triple zeta de valencia (VTZ), etc. La adición de funciones de polarización o difusas produce bases que también caería dentro de la categoría de bases extendidas

Con estas consideraciones generales, se presentan a continuación algunos tipos comunes de funciones de base (para una descripción más detallada véanse las referencias [4, 5]).

3.5.1. FUNCIONES DE BASE DE POPLE

a) STO-NG. Son bases mínimas con N gaussianas en combinaciones fijas para cada una de las funciones de base. Está actualmente en desuso. Suele usarse para definir cualitativamente moléculas de sistemas grandes. Ej. STO-3G

b) 3-21G, 6-31G. Son DZV con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones que describen el core de los átomos, y dos o tres primitivas en la

primera de las dos contraídas en la DZ de valencia (zona que se describe bastante bien).

c) 3-21G*, 3-21G(d), 6-31G*, 6-31G(d). Igual que el caso anterior pero incluyendo funciones de polarización en los átomos de la primera fila del sistema periódico (pero no en los hidrógenos). Se denotan con un asterisco o como (d). El asterisco indica el uso de un solo conjunto de funciones d. Son las bases más usadas en sistemas medianos.

d) 6-31G**, 6-31G(d,p), 6-31G(2d,2p). Igual que la anterior, pero incluyendo también funciones de polarización en los hidrógenos (segundo asterisco). Cuando se incluyen varias funciones de polarización (en lugar de sólo una) se indica como (nd, mp) con 'n' y 'm' indicando el número de funciones de polarización *d* y *p*. Suelen usarse cuando los hidrógenos son importantes en la descripción del sistema, y cuando se requieren cálculos de energía precisos.

e) 6-311++G(3df,2p). Indica una base extendida de seis componentes para el core, tres funciones contraídas a partir de cinco primitivas para cada número angular en la capa de valencia, funciones difusas *sp* en los átomos de la primera fila (el primer +), funciones difusas en los H (segundo +), tres funciones de polarización *d* y una *f* en los átomos de la primera fila y tres funciones de polarización *p* y una *d* en los H. Importante en sistemas con pares solitarios de electrones, aniones y estados excitados

No todos los conjuntos de funciones de base mencionados existen para todos los átomos y debe consultarse el programa que se está empleando para conocer cuáles son aplicables a cada caso específico.

3.5.2. BASES “CORRELATION CONSISTENT” DE DUNNING

El conjunto de bases consistentes en correlación (“correlation consistent”, cc, en minúscula, para no confundir con el acrónimo CC de Coupled Cluster) [22] se han desarrollado con el objetivo de recuperar la

energía de correlación de los electrones de valencia. El nombre de consistentes en correlación se refiere al hecho de que el conjunto de bases está diseñado para que las funciones que contribuyen con cantidades equivalentes de energía de correlación, sean incluidas a la vez, independientemente del tipo de función. Por ejemplo, la primera función *d* proporciona una gran disminución de energía, pero la contribución de una segunda función *d*, es similar a la de la primera función *f*. El descenso de energía de una tercera función *d*, es similar a la de una segunda función *f* y a la de una primera función *g*. Por lo tanto, la adición de funciones de polarización se debe hacer en el orden: 1*d*, 2*d*1*f* y 3*d*2*f*1*g*. Una característica adicional de los conjuntos de base cc, es que el error de la energía de las bases *sp*, debe ser comparable a (o al menos no excedido por) el error de correlación debido al uso de un espacio de polarización incompleto, y por lo tanto las bases *sp* *deben* aumentar al extenderse el espacio de polarización. Existen distintos conjuntos de bases cc con tamaños diferente en términos del número final de funciones contraídas. Estos conjuntos de base se conocen por sus acrónimos: cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z y cc-pV6Z (consistente en correlación polarizada de valencia doble/ triple/ cuádruple/ quintuple y séxtuple zeta). El conjunto de bases cc, puede aumentarse con funciones adicionales difusas, lo que se denota añadiendo el prefijo aug- al acrónimo cc. La principal ventaja de las bases cc es su capacidad de generar una secuencia de bases que convergen hacia el límite de conjuntos de base.

4.-TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)

Los métodos de funcional de la densidad permiten calcular la energía de un sistema incluyendo la correlación electrónica, pero mediante un método alternativo a los vistos anteriormente: usando funcionales (funciones de funciones) de la densidad electrónica. Esta aproximación aparece en el trabajo de Thomas, Fermi y Slater [23]. La base de esta teoría es el **teorema de**

Hohenberg-Kohn [24], el cual afirma que ‘cualquier observable de un estado estacionario fundamental puede ser calculado, en principio de forma exacta, a partir de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ de este estado fundamental’, es decir, cualquier observable puede escribirse como un funcional de la densidad electrónica del estado fundamental. En términos matemáticos:

$$\mathbf{E}(\rho) = \mathbf{T}(\rho) + \mathbf{E}_{\text{en}}(\rho) + \mathbf{E}_{\text{ee}}(\rho) \quad (112)$$

donde $\mathbf{T}(\rho)$ es la energía cinética, $\mathbf{E}_{\text{en}}(\rho)$ es la energía de interacción electrón-núcleo, y $\mathbf{E}_{\text{ee}}(\rho)$ es la energía de interacción electrón-electrón. El problema es que el teorema no dice cuál es la forma exacta del funcional o cómo construirlo. El gran paso que permitió aplicar este formalismo a los sistemas moleculares fue dado por Kohn y Sham al considerar un sistema de $2N$ electrones sin interaccionar descrito por unos orbitales ψ_i de forma que la densidad electrónica de este sistema, $\rho_s(\mathbf{r})$, coincida con la del sistema real, $\rho(\mathbf{r})$, en el que sí hay interacciones:

$$\rho_s(\bar{\mathbf{r}}) = 2 \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 = \rho(\bar{\mathbf{r}}) \quad (113)$$

Así, la ecuación (112) puede escribirse de la siguiente forma:

$$\mathbf{E}(\rho) = \mathbf{T}_s(\rho) + \mathbf{E}_{\text{en}}(\rho) + \mathbf{J}(\rho) + \mathbf{E}_{\text{xc}}(\rho) \quad (114)$$

donde $\mathbf{T}_s(\rho)$ es una aproximación a la energía cinética real $\mathbf{T}(\rho)$, porque corresponde a un sistema de N electrones sin interaccionar:

$$T_s(\rho) = \sum_{i=1}^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla_{(1)}^2 | \psi_i \rangle \quad (115)$$

$J(\rho)$ es la energía de interacción de Coulomb, y $E_{xc}(\rho)$ es la energía de correlación o intercambio:

$$\hat{E}_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + E_{ee}(\rho) \quad (116)$$

Vemos que E_{xc} engloba al resto de la energía cinética, que no se tenía en cuenta en $T_s(\rho)$ por asumir un sistema de partículas independientes, además de la energía de interacción no clásica electrón-electrón. La dificultad fundamental en el DFT reside en encontrar expresiones adecuadas para E_{xc} . Si se asume que se conoce dicho funcional, el problema a resolver es muy parecido al método Hartree-Fock. Es decir, se debe determinar el conjunto de orbitales ψ_i que minimicen la energía con el requerimiento de que éstos sean ortogonales. Las ecuaciones que resultan son las '**ecuaciones de Kohn-Sham**' [25]:

$$\hat{h}_{KS}(1) \psi_i = \left[-\frac{1}{2} \nabla_{(1)}^2 + \hat{v}_{ef}(1) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i \quad (117)$$

donde:

$$\hat{v}_{ef}(1) = \hat{v}_{en}(1) + 2 \sum_{i=1}^N \hat{J}_i(1) + \hat{v}_{xc}(1) \quad (118)$$

es un potencial efectivo que incluye el potencial de atracción electrón-núcleo \mathcal{V}_{en} , el de repulsión clásico $\sum_{i=1}^N \mathcal{J}_i(1)$ y el de correlación e intercambio \mathcal{V}_{xc} .

Como $\mathcal{V}_{ef}(1)$ depende de la densidad electrónica total, la determinación de los orbitales ψ_i debe realizarse de forma iterativa. Si se conociera exactamente $E_{xc}(\rho)$, la resolución de estas ecuaciones proporcionaría la energía exacta del estado fundamental de un sistema, incluyendo, por tanto, toda la correlación electrónica. Así pues, a diferencia del método HF, los métodos DFT incluyen la correlación electrónica, aunque de forma aproximada porque el funcional no es exacto, a un coste similar al del cálculo HF. Debe notarse que la ecuación (117) se convierte en la ecuación HF si:

$$\hat{\mathcal{V}}_{xc} = -\sum_{i=1}^N \mathcal{K}_i(1) \quad (119)$$

en la ecuación (118). Se han desarrollado distintos tipos de funcionales, los cuales pueden agruparse en tres grandes tipos, según las aproximaciones que se realizan para estimar $E_{xc}(\rho)$.

A continuación se consideran los principales tipos de funcionales desarrollados [26].

4.1. FUNCIONALES BASADOS EN LA APROXIMACIÓN DE DENSIDAD LOCAL (LDA)

El término $E_{xc}(\rho)$ se separa en dos contribuciones:

$$E_{xc}(\rho) = E_x(\rho) + E_c(\rho) \quad (120)$$

$E_x(\rho)$ es el término de energía de intercambio, y $E_c(\rho)$ el de la energía de correlación. En la aproximación LDA se asume que el funcional sólo depende de la densidad, tratada como la de un gas uniforme de electrones. La energía de intercambio de un gas uniforme de electrones viene dada por la fórmula de Dirac:

$$E_x^{LDA}(\rho) = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (121)$$

Una expresión para la energía de correlación $E_c(\rho)$ de un gas uniforme de electrones ha sido obtenida por Vosko, Wilk y Nusair (**VWN**) basándose en cálculos de Monte Carlo (E_c^{LDA}). Un caso particular de la LDA es aquella en que $E_{xc}(\rho) = E_x^{LDA}(\rho)$, es decir, se desprecia el término de correlación. Esta aproximación da lugar al método **X α** propuesto por Slater [23C], que se puede considerar como un precedente de los métodos DFT. Para sistemas de capa abierta, usando funciones de onda no restringidas, el método se llama Aproximación local a la densidad de espín (**Local Spin Density approach - LSDA**). Cuando el funcional de intercambio LSDA se combina con el de correlación LDA (VWN) se obtiene la aproximación denominada **SVWN**.

4.2. FUNCIONALES BASADOS EN LA APROXIMACIÓN DE GRADIENTE GENERALIZADO (GGA)

El modelo de gas uniforme de electrones es evidentemente una referencia muy simplificada para usarse en un sistema molecular. Para corregir las deficiencias de la LDA, el funcional de correlación e intercambio $E_{xc}(\rho)$ debe determinarse considerando un sistema de referencia más sofisticado. Una primera mejora se obtiene haciendo que las energías de correlación e

intercambio dependan no sólo de la densidad ρ , sino también del módulo del gradiente de la densidad $|\nabla\rho|$. La incorporación de estas correcciones de gradiente da lugar a los llamados 'métodos de gradiente generalizado' o métodos **GGA**. Debe señalarse que una simple expansión de Taylor no mejora los resultados LDA. Deben usarse formas del funcional distintas más apropiadas. De ahí el nombre de gradiente generalizado.

En general, estos métodos parten del funcional LDA añadiendo términos de corrección de gradiente. Para el intercambio, cabe destacar el funcional propuesto por Becke (**B**) [27a] en el año 1988, y para el funcional de correlación el de Perdew del año 1991 [27b]. Otro funcional de correlación popular, que no es una corrección, es el desarrollado por Lee, Yang y Parr (**LYP**)[27c]. La combinación del funcional de intercambio de Becke con los de correlación PW91 o LYP da lugar a los métodos **BPW91** y **BLYP**, respectivamente. Otros funcionales destacables son **HCTH-93** [27d], que es el funcional de parametrización original de Hamprecht-Cohen-Tozer-Handy [27e], el '93' se refiere al número de sistemas usados en la parametrización. **HCTH-120** y **HCTH-147** [27e], incluyen algunas especies aniónicas y enlaces de hidrógeno. **HCTH-402** [27f] es una versión preliminar de la reparametrización de 2001 de Boese y Handy. **B97GGA-1** [27g] es una reparametrización autoconsistente del funcional de Becke de 1997 imponiendo un intercambio HF de cero.

4.3. FUNCIONALES HÍBRIDOS

Otro tipo de funcionales, denominados híbridos, son aquellos que incorporan parte de la energía de intercambio exacta de HF (E_x^{HF}) en el funcional de intercambio [26]. Dado que el operador de intercambio HF corresponde a un potencial no local ($K_{ij} = \langle \chi_i(1) | K_j(1) | \chi_i(1) \rangle$), estos funcionales

híbridos se denominan también no locales. De entre estos funcionales, el más usado es el propuesto por Becke (**B3**) en 1993 [28] en el que el funcional se expresa de la siguiente forma:

$$E_{xc}^{B3} = E_x^{LDA} + a_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + E_c^{LDA} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (122)$$

donde a_0 , a_x y a_c son tres coeficientes que se obtienen a partir de un ajuste a datos experimentales termodinámicos (calores de formación de pequeñas moléculas). Nótese que el funcional de correlación utilizado para el ajuste es el PW91. A menudo, este funcional de intercambio se combina con el funcional de correlación LYP, con lo que el método toma el nombre de **B3LYP**.

En muchos casos, con los funcionales GGA y los híbridos se pueden conseguir resultados de precisión similar a la obtenida con los métodos post-HF, pero con un coste computacional significativamente menor. Por ello, estos métodos se han constituido como la gran alternativa para estudiar sistemas con un número elevado de electrones. Los errores en el cálculo de geometrías, ZPE, energías de atomización, de moléculas formadas por átomos de la primera y segunda filas, se han comparado a los niveles de cálculo HF, MP2 y DFT usando distintos funcionales. Las bases 6-31G* y 6-311+G(3df,2p) dan con B3LYP los mejores resultados [29]. Además, otros estudios [30] concluyen que el uso del DFT, para cálculos de propiedades moleculares se ha visto incrementado debido al desarrollo de nuevos funcionales, a su versatilidad y eficiencia, y a su gran precisión. Por ejemplo, el DFT calcula frecuencias de vibración y dicroísmo circular vibracional (herramienta para determinar la estereoquímica de moléculas quirales) con mayor precisión que SCF y MP2. Dentro del DFT, los funcionales híbridos que mejores resultados dan, para frecuencias de vibración y ZPE, son B3LYP y **B3P86** [31]. Otros funcionales híbridos destacables son: **BH&HLYP** [32a] : LYP combinado con una mezcla al 50:50 de B88 e intercambio HF. **mPW1PW91** [32b]: es el funcional monoparametrizado modificado de Perdew-Wang combinado con una mezcla 25:75 de intercambio HF, y PW91 con el factor de mejora del PW91 modificado

para reproducir mejor los efectos de interacción de largo alcance. **mPW1K** [32c]: parecido al anterior pero con una adición de HF ajustada para la mejor reproducción de valores experimentales y *ab-initio* de barreras. **B97**: aproximación de Becke al gradiente generalizado mezclado con los datos experimentales de G2. **B97-1** [32d]: reparametrización autoconsistente del anterior. **B98** [32e]: funcional de Schimder-Becke del 98 que incluye la Laplaciana de densidad. **PBE0** [32f]: híbrido monoparamétrico de Adamo-Barone del funcional GGA de Perdew-Burke-Ermzerhof.

5.- MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Se trata de métodos caracterizados por el uso de parámetros derivados de datos experimentales, para así simplificar la resolución de la ecuación de Schrödinger. El coste computacional del método HF está determinado por la generación de las integrales bielectrónicas en la base atómica. Dicho coste crece con la cuarta potencia del número de funciones de base [5a], complejidad $O(N^4)$. Los métodos semiempíricos reducen el coste computacional disminuyendo el número de integrales [33] calculadas.

El primer paso para conseguir esa reducción es considerar sólo los electrones de valencia. Los electrones de core sólo se tienen en cuenta para reducir la carga nuclear o para introducir funciones que modelen la repulsión núcleo-electrones de core. Para los electrones de valencia sólo se usa el conjunto de bases mínimo (mínimo número de funciones necesarias para 'acomodar' los electrones en el átomo neutro). Así, el hidrógeno sólo tiene una función de base, y los átomos de la segunda y tercera filas de la tabla periódica tienen cuatro funciones de base (una s- y un conjunto para los orbitales p: p_x , p_y y p_z). Normalmente las funciones de base son de tipo Slater (exponencial).

Estos métodos son bastante económicos computacionalmente y pueden aplicarse a moléculas de gran tamaño. Sobre todo, son apropiados para [34]:

- 1.- Grandes sistemas en los que no se pueden aplicar métodos mecano-cuánticos sofisticados debido al consumo de recursos computacionales.
- 2.- Como primer paso para el estudio de grandes sistemas, a los que luego se les aplica HF, DFT, etc.
- 3.- Para sistemas en su estado fundamental, para lo que los métodos semiempíricos están bien parametrizados y bien calibrados. En general, los métodos semiempíricos se han calibrado para moléculas orgánicas simples.
- 4.- Para obtener información cualitativa sobre una molécula, como: orbitales moleculares, cargas atómicas o modos normales de vibración.

La suposición central de los métodos semiempíricos es la aproximación “Zero Differential Overlap (ZDO)”, que omite todos los productos de las funciones de base que depende de las mismas coordenadas electrónicas cuando están localizadas sobre distintos átomos. Denotando un orbital atómico con centro en A como μ_A , y otro con centro en B como ν_B la aproximación ZDO corresponde a:

$$\mu_A(i)\nu_B(i) = 0 \quad (123)$$

Nótese que es el producto de funciones sobre diferentes átomos el que es igual a cero y no la integral sobre dicho producto. Esto trae las siguientes consecuencias:

- 1.- La matriz de solapamiento **S** se reduce a la matriz unidad.
- 2.- Las integrales monoelectrónicas que involucran a tres centros (dos de las funciones de base y uno del operador) son cero.
- 3.- Las integrales tri- y tetracéntricas bielectrónicas, que son con mucho, las integrales más numerosas, se omiten.

Para compensar estas aproximaciones, las integrales restantes se parametrizan. Los valores de los parámetros se asignan a partir de datos experimentales y teóricos. Cómo se desestiman las integrales y cómo se hace

la parametrización es lo que define los distintos métodos semiempíricos. En un método semiempírico, los elementos de la matriz de Fock quedan como:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_{\mu\nu} &= h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma}^{\text{AO}} \mathbf{D}_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle] \\ h_{\mu\nu} &= \langle \mu | h | \nu \rangle \end{aligned} \quad (124)$$

5.1. APROXIMACIONES MONO Y BIELECTRÓNICAS

Las aproximaciones que se realizan para las partes mono y bielectrónicas se describen a continuación usando la nomenclatura propuesta por Pople y colaboradores [33, 35]

5.1.1. APROXIMACIÓN DEL SOLAPAMIENTO DIATÓMICO DIFERENCIAL NULO (“Neglect of Diatomic Differential Overlap Approximation: NDDO”)

No hay más aproximaciones de las que se han mencionado anteriormente. Usando μ y ν para denotar los orbitales atómicos de tipo s y p , la aproximación se define por las siguientes ecuaciones:

Integrales de solapamiento:

$$\mathbf{S}_{\mu\nu} = \langle \mu_A | \nu_B \rangle = \delta_{\mu\nu} \delta_{AB} \quad (125)$$

Integrales monoelectrónicas:

$$\begin{aligned}
\langle \mu_A | h | \nu_A \rangle &= \langle \mu_A | -\frac{1}{2} \nabla^2 - \mathcal{V}_A | \nu_A \rangle - \sum_{a \neq A} \langle \mu_A | \mathcal{V}_a | \nu_A \rangle \\
\langle \mu_A | \mathcal{V}_a | \nu_B \rangle &= \langle \mu_A | -\frac{1}{2} \nabla^2 - \mathcal{V}_A - \mathcal{V}_B | \nu_B \rangle \\
\langle \mu_A | \mathcal{V}_a | \nu_B \rangle &= 0
\end{aligned} \tag{126}$$

Integrales bielectrónicas:

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \langle \mu_A \nu_B | \lambda_A \sigma_B \rangle \tag{127}$$

Los métodos MNDO, AM1 y PM3 representan parametrizaciones del modelo NDDO. En su forma más pura, el modelo NDDO no es capaz de reproducir las interacciones por enlace de hidrógeno. La solución a este problema fue el desarrollo del método AM1, como se verá más adelante.

5.1.2. APROXIMACIÓN DE LA ANULACIÓN INTERMEDIA DEL SOLAPAMIENTO DIFERENCIAL ("Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation: INDO").

Aparte de todas las aproximaciones introducidas en el NDDO, el INDO omite todas las integrales bicéntricas bielectrónicas que no sean de tipo coulómbico. Además, para mantener la invarianza rotacional (el hecho de que la energía total es independiente de la rotación) algunas integrales deben ser independientes del tipo de orbital (es decir, que la integral que involucre a un electrón del orbital p debe ser la misma que para el orbital s). Como consecuencia, las integrales monoelectrónicas que involucren dos funciones diferentes del mismo átomo y el operador \mathcal{V}_a (atracción electrón-núcleo A) de otro átomo, desaparecen.

Integrales monoelectrónicas:

$$\langle \mu_A | h | \nu_A \rangle = -\delta_{\mu\nu} \sum_a \langle \mu_A | \nu_a | \mu_A \rangle \quad (128)$$

donde $\langle \mu_A | \nu_a | \nu_A \rangle$ es independiente del tipo de orbital (s o p).

Integrales bielectrónicas:

$$\langle \mu_A \nu_A | \mu_A \nu_A \rangle = \langle \mu_A \mu_A | \mu_A \mu_A \rangle = Y_{AA} \quad (129)$$

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{\mu_A \lambda_C} \delta_{\nu_B \sigma_D} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = Y_{AB} \quad (130)$$

5.1.3. APROXIMACIÓN DE LA ANULACIÓN COMPLETA DEL SOLAPAMIENTO DIFERENCIAL (“Complete Neglect of Differential Overlap Approximation: CNDO”)

En esta aproximación sólo permanecen las integrales mono y bielectrónicas bicéntricas coulombicas.

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \delta_{AC} \delta_{BD} \delta_{\mu\lambda} \delta_{\nu\sigma} \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (131)$$

donde $\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle$ es independiente del tipo de orbital (s o p).

El clásico método Pariser-Parr -Pople (PPP) [34, 36] puede considerarse como un método CNDO, donde sólo se tienen en cuenta los electrones π .

La principal diferencia entre CNDO, INDO y NDDO es el tratamiento de las integrales bielectrónicas. Mientras que CNDO e INDO las reducen a dos parámetros, en la NDDO se mantienen todas las integrales mono y bicéntricas.

5.2. PARAMETRIZACIÓN

Para solventar las deficiencias de la aproximación ZDO (pues disminuye la calidad de la función de onda), se introducen parámetros en lugar de algunas o todas las integrales. Hay tres métodos para transformar las aproximaciones NDDO/INDO/CNDO en modelos computacionalmente operativos:

- 1.- Las integrales que no se omiten pueden calcularse usando la forma funcional de los orbitales atómicos.
- 2.- Las integrales que no se omiten pueden parametrizarse. Los parámetros se determinan a partir de valores basados en datos experimentales (normalmente atómicos). Este método deriva propiedades atómicas (como potenciales de ionización y energías de excitación) en términos de parámetros. Los parámetros se obtienen por comparación con los datos experimentales para estas propiedades.
- 3.- Las integrales que no se omiten pueden parametrizarse. Los valores de los parámetros se asignan a partir de valores basados en una mezcla de datos experimentales (normalmente moleculares). Este método es análogo al de la parametrización de los campos de fuerza.

Los datos moleculares usados para asignar los valores paramétricos son geometrías, calores de formación, momentos dipolares y potenciales de ionización. Los métodos así parametrizados se denominan 'modificados'.

Los métodos NDDO/INDO/CNDO usan una combinación de 1 y 2 para asignar los parámetros [34]

5.3. MODELO AUSTIN 1 (AM1)

Se trata de un NDDO modificado. Para corregir los problemas observados en el previo método MNDO (otro NDDO modificado) y en particular

la excesiva repulsión entre átomos no enlazados, la función core-core se modificó usando funciones gaussianas, y se reparametrizó el modelo entero. El resultado fue el “Austin Model 1, AM1 [37]”, así denominado en honor del traslado de Dewar (el padre de los semiempíricos modernos) a la Universidad de Texas en Austin. La repulsión core-core en AM1 adquiere la forma:

$$V_{nn}(A,B) = V_{nn}^{MINDO}(A,B) + \frac{Z_a Z_b}{R_{AB}} \left(\sum_k a_{kA} e^{-b_{kA}(R_{AB}-c_{kA})^2} + \sum_k a_{kB} e^{-b_{kB}(R_{AB}-c_{kB})^2} \right) \quad (132)$$

donde k varía entre 2 y 4 dependiendo del átomo. AM1 ha sido parametrizado para los siguientes átomos: H, B, C, N, O, F, Al, Si, P, S, Cl, Zn, Ge, Br, I y Hg. Cabe mencionar que el método PM3 es en esencia un AM1 reparametrizado.

5.4. MÉTODO SEMI-ABINITIO 1 (SAM1)

La filosofía de este método (SAM1 y SAM1D) [38] es ligeramente distinta de la del resto de modelos NDDO modificados. Como AM1 o PM3 está basado en la aproximación NDDO, pero en vez de reemplazar todas las integrales por parámetros, las integrales bielectrónicas mono y bicéntricas se calculan directamente a partir de los orbitales atómicos. Esas integrales se escalan con una función que contiene parámetros ajustables para reproducir datos experimentales. Así,

$$\langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle = f(R_{AB}) \langle \mu_A \nu_B | \mu_A \nu_B \rangle \quad (133)$$

donde R_{AB} es la distancia interatómica.

La ventaja de este método es que los orbitales d , se incluyen fácilmente haciendo posible cálculos con un gran número de elementos de la tabla periódica. La desventaja, es que es dos veces más lento que el método AM1. El método usa explícitamente la base STO-3G, pero en principio es posible

usar bases extendidas. Los métodos SAM1/SAM1D han sido parametrizados para los siguientes elementos: H, Li, C, N, O, F, Si, P, S, Cl, Fe, Cu, Br y I.

5.5. FUNCIONAMIENTO DE LOS MÉTODOS SEMI-EMPÍRICOS

La energía electrónica (incluyendo la repulsión core-core) calculado con MNDO, AM1 y PM3 es, en analogía a la calculada con los métodos ab-initio, la energía total relativa a una situación donde el núcleo (con sus electrones de core) y los electrones de valencia, están infinitamente separados. La energía electrónica, se convierte normalmente a calor de formación sustrayendo la energía electrónica de los átomos aislados, y añadiendo el calor de formación experimental. Las correcciones termodinámicas (ZPE), no se añaden a los valores de ΔH_f , sino que se incluyen implícitamente en la parametrización:

(134)

$$\Delta H_f(\text{molecula}) = E_{\text{elec}}(\text{molecula}) - \sum_{\text{atomos}} E_{\text{elec}}(\text{atomos}) + \sum_{\text{atomos}} \Delta H_f(\text{atomos})$$

En general, los errores de estos métodos, disminuyen en el orden: MNDO > AM1 > PM3 > SAM1.

6.- EFECTO DISOLVENTE

El entorno en una reacción química juega un papel importantísimo en la determinación de propiedades y reactividad de sustancias en fase condensada. La complejidad de los fenómenos químicos en disolución hizo necesario desarrollar una variedad de modelos y de técnicas computacionales para

representar las moléculas en dicho medio, y prominentemente para comprender sus comportamientos [39].

Un disolvente se define tradicionalmente como una sustancia que es líquida bajo las condiciones de aplicación, en el que otras sustancias pueden disolverse y recuperarse sin variar al disolvente. También, un disolvente puede estar formado por la mezcla de dos o más sustancias, o como en sistemas biológicos, ser grandes macromoléculas [39, 40]. El agua es el componente más abundante en los organismos vivos y el disolvente más importante en los procesos biológicos. El agua líquida tiene una estructura compleja debido a la facilidad de la molécula de actuar como donante y aceptor de hidrógeno. El enlace de hidrógeno agua-agua es de los más fuertes, y la estructura y propiedades de la molécula están dominadas por este tipo de interacciones, responsables de su formación y extensión.

Pero, ¿qué es un enlace de hidrógeno? Según Klein [41] es la interacción entre un átomo de hidrógeno deficiente en electrones, con un centro con exceso en electrones (átomos electronegativos como F, N, o con nubes pi-electrónicas). Según la descomposición de Morokuma [42], el enlace de hidrógeno tiene un 65% de componente electrostática, un 24% de polarización y un 11% de transferencia de carga. Según Pauling es un híbrido resonante electrostático-covalente [43].

Desde un punto de vista microscópico, la solvatación supone la formación de un conjunto de interacciones entre un soluto y un disolvente, y el cambio de las moléculas de disolvente en las cercanías del soluto. Así, para comprender la solvatación es muy importante determinar la estructura adoptada por las moléculas de disolvente en las cercanías del soluto, así como la naturaleza y la fuerza de las interacciones [39]. Debido a esto, se han realizado multitud de estudios sobre las celdas de hidratación alrededor de iones [44-54] y la solvatación de solutos hidrofóbicos [55-59].

Un líquido formado por moléculas polares no posee campo estático permanente, pero puede generarlo si se le aplica un campo externo. El proceso

puede caracterizarse por la constante dieléctrica ϵ [58]. Cuando el soluto se sumerge en el disolvente, se genera instantáneamente una distorsión en la estructura local del líquido, por lo que se crea un campo eléctrico en el disolvente. Este campo eléctrico, a su vez, reacciona con el soluto dando lugar a una interacción soluto-disolvente, responsable mayoritariamente, de la energía de solvatación en disolventes polares.

Para tratamientos cuantitativos de las interacciones soluto-disolvente es conveniente tener en cuenta la definición de proceso de solvatación de Ben-Naim [61]: la solvatación de un soluto puede definirse como el proceso en que una partícula de soluto se transfiere desde una posición fija en fase gas a una posición fija en disolución a temperatura, presión y composición del disolvente constantes. La energía libre de solvatación (ΔG_{sol}) es el parámetro más importante para describir la solvatación [39, 62], y se define como el trabajo reversible gastado en la transferencia del soluto bajo las condiciones anteriores. Según esta definición, ΔG_{sol} incorpora las contribuciones de energía libre debidas a las interacciones soluto-disolvente, y los cambios internos que puedan producirse en el soluto o en el disolvente debido al proceso de solvatación. La energía de interacción entre moléculas es clave para determinar las propiedades del líquido y los efectos del disolvente sobre el soluto.

El disolvente ejerce distintos efectos en las propiedades electrónicas, ácido-base, espectroscópicas, en la distribución nuclear, en los procesos reactivos, en la asociación molecular, etc. Consideremos cada una de ellas por separado. Para una descripción más detallada, véase la referencia [39] y las referencias allí contenidas.

i.- Propiedades electrónicas.

Las interacciones soluto-disolvente en el proceso de solvatación afectan a los grados de libertad del soluto. Para una configuración nuclear dada, el paso del soluto de fase gas a fase condensada cambia su distribución electrónica, lo que altera sus propiedades químicas. Este cambio se manifiesta

en el alargamiento del momento dipolar, cambio en el potencial electrostático, variación en el volumen molecular y en la densidad de espín.

ii.- Distribución nuclear.

El disolvente puede cambiar la configuración nuclear del soluto debido a la tendencia de los disolventes polares a estabilizar estructuras con separaciones de carga grandes. Los cambios inducidos por el disolvente en los parámetros geométricos son moderados. Los cambios más importantes son los inducidos en la conformación del soluto.

iii.- Propiedades espectroscópicas.

El efecto de la solvatación en las transiciones electrónicas observables en el ultravioleta o visible puede explicarse considerando las diferencias entre los estados fundamental y excitados, que dependen del cambio en la distribución de carga del soluto entre esos dos estados. Los electrones están menos sujetos en el estado excitado, por lo que la separación de cargas del soluto disminuye en la transición del estado fundamental al excitado, así las interacciones electrostáticas soluto-disolvente se espera que causen un corrimiento al azul en el espectro. Por otro lado, los efectos de dispersión tienden a favorecer los estados excitados, que normalmente son más polarizables que el estado fundamental, por lo que se tiende al rojo en el espectro.

iv.- Propiedades ácido-base.

Las propiedades ácido-base de un soluto en disolución dependen sutilmente de un balance entre la acidez-basicidad intrínseca del soluto en fase gas y de la capacidad del disolvente de estabilizar especies neutras e iónicas. Las especies neutras son predominantes en disolventes apolares, y las especies iónicas en polares. Los análisis experimentales de este efecto son bastante complicados, por lo que se usan métodos teóricos para predecir los

efectos del disolvente en las propiedades de acidez y basicidad intrínsecas de las moléculas.

v.- Procesos reactivos.

Un disolvente influye en la reactividad química: variando las características intrínsecas de los reactivos, provocando rozamiento y estabilizando de distintos modos a los reactivos, los productos y los estados de transición.

El rozamiento (o fricción), incluyendo efectos mecánicos y dieléctricos, influye mucho en la dinámica de los sistemas moleculares. A 300 K, un enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua se romperá y formará nuevos enlaces con vecinos en pocos picosegundos. Introduciendo moléculas de soluto, se influye en el movimiento del agua de diferentes modos. La movilidad de las moléculas de soluto, estará influida por sus interacciones con las moléculas de disolvente. La colisión entre ambos interrumpirá ciertos desplazamientos (como la formación de una red de enlaces de hidrógeno) aumentando los efectos de fricción. Si esto ocurre, la constante de la reacción se ve afectada.

La interacción de moléculas de disolvente con reactivos, productos o estados de transición puede afectar a la reacción química, especialmente si el disolvente es polar, pues interacciona fuertemente con las especies reactivas. Esto es especialmente importante cuando existe gran diferencia de polaridades entre reactivos, estados de transición o productos. En la literatura existen muchísimas referencias sobre la influencia del disolvente en las propiedades termodinámicas y cinéticas de las reacciones químicas, como: reacciones de transferencia de protón, hidrólisis, Diels-Alder y ciclaciones, apertura de anillos, descarboxilación, y otras reacciones.

vi. Asociación Molecular.

En disolventes polares, como el agua, las estructuras polares podrán solvatare debido a las interacciones no-específicas (dipolo-dipolo y dipolo-dipolo inducido) y específicas (enlaces de hidrógeno) con el disolvente. Bajo estas condiciones, la asociación de dos moléculas de soluto interrumpirá las interacciones electrostáticas disolvente-soluto y hará desfavorable la formación del complejo. Como la asociación reduce el tamaño de la cavidad, la contribución estérica (desfavorable) disminuirá debido a la reducción del término de cavitación (trabajo gastado en formar la cavidad).

El uso de métodos mecano-cuánticos permite describir de forma muy detallada el soluto, pero de forma aproximada al disolvente. Una de las aproximaciones para abordar este problema es tomar N moléculas de disolvente (cada una de ellas con n_d electrones y m_d núcleos), y una o varias moléculas de soluto (cada una con n_s electrones y m_s núcleos). El hamiltoniano del sistema se aproxima suponiendo que hay una separación clásica entre las distintas moléculas que se corrige con el término de la interacción molecular. Así, el hamiltoniano global es:

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{\mathcal{H}}_s + \hat{\mathcal{H}}_d + \hat{\mathcal{H}}_{s-d} \quad (135)$$

donde:

\mathcal{H}_s es el hamiltoniano del soluto

\mathcal{H}_d es el hamiltoniano del disolvente

\mathcal{H}_{s-d} término que da cuenta de la interacción molecular soluto-disolvente

Así, el sistema de interés puede tratarse suponiéndolo inmerso en una región que comprende la primera o primeras esferas de solvatación, que a su vez está incluida en un disolvente ligeramente perturbado y cuyo comportamiento puede describirse a partir de las propiedades correspondientes al líquido puro.

Con esta partición, el potencial efectivo creado por la densidad de carga molecular en el medio puede descomponerse en dos términos: el de las moléculas de disolvente de la/s primera/s esfera/s de solvatación, y el de las moléculas de disolvente restantes. Así, la ecuación de Schrödinger queda:

$$\left\{ \hat{H}_s + \sum_d^{\text{esfera-solvat.}} \langle \Psi_d | \hat{V}_{sd} | \Psi_d \rangle + \sum_d^{\text{resto-disolv.}} \langle \Psi_{d'} | \hat{V}_{sd'} | \Psi_{d'} \rangle \right\} \Psi_s = E_s \Psi_s \quad (136)$$

donde:

Ψ_s es la función de onda del soluto

Ψ_d y $\Psi_{d'}$ son las funciones de onda del disolvente en las primeras esferas de solvatación, y en el resto, respectivamente

V_{sd} y $V_{sd'}$ son los potenciales de interacción entre soluto-disolvente entre las primeras esferas de solvatación y el resto, respectivamente.

La resolución de esta ecuación de Schrödinger requiere aproximaciones que disminuyan la complejidad del problema. Desde este punto de vista existen tres tipos de modelos:

6.1. MODELOS DISCRETOS

Para una serie de sistemas, los efectos de solvatación están determinados por interacciones de corto alcance (enlace de hidrógeno, transferencia de carga, fuerzas de intercambio). Esto conlleva a la descripción detallada de la región de la primera esfera de solvatación. Ésta, puede definirse como un número de moléculas de disolvente a una distancia determinada o a una energía determinada, que podría expresarse en términos de función de distribución átomo-átomo o soluto-disolvente. Las características de esta esfera son dispersión y cavitación. La dispersión es una propiedad causada por las interacciones atractivas entre átomos al formarse un dipolo instantáneo en uno

de ellos, y que varía con la inversa de la sexta potencia de la distancia entre los dos átomos; y la cavitación es la desintegración de las partículas de un líquido dando la apariencia de una evaporación.

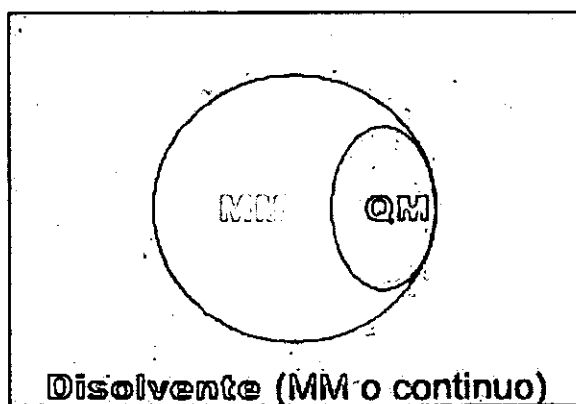
La aproximación en la que todas las moléculas de disolvente se incluyen explícitamente se denomina '**Aproximación de Supermolécula**' [64]. Esto permite localizar la orientación de equilibrio, la energía de interacción molecular, las características de la interacción en función de las interacciones relativas, etc.,.

El modelo sirve para:

- A.- Estudio de una molécula de soluto con una molécula de disolvente
- B.- Construcción de una primera capa de solvatación.

El inconveniente que tienen estos métodos es que no representan adecuadamente los cambios provocados por el disolvente en la estructura electrónica del soluto. Para resolver este problema se desarrollaron los métodos de mecánica cuántica/mecánica molecular o QM/MM, donde el disolvente se describe clásicamente, y el soluto mecano-cuánticamente, ver Figura II.6.1. La filosofía de este método es 'hacer y romper enlaces en regiones localizadas' [204-206].

Figura II.6.1. Representación esquemática del modelo QM/MM del efecto disolvente.



$$E = E_{QM} + E_{MM} + E_{QM/MM} \quad (137)$$

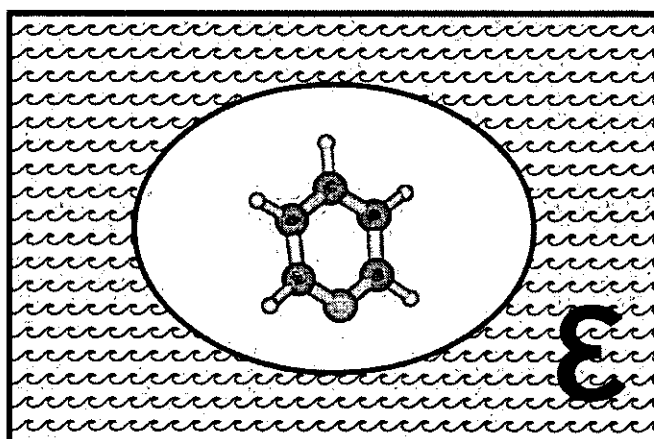
Donde E_{QM} representa la contribución mecanocuántica, E_{MM} la de mecánica molecular y $E_{QM/MM}$ la energía de interacción entre las regiones mecanocuántica y mecánico molecular. Este último término adopta expresiones de la forma:

$$E_{QM/MM} = -\sum_{i,n} \langle \Psi | \frac{q_m}{r_{im}} | \Psi \rangle + \sum_{a,m} \frac{Z_a q_m}{r_{im}} + \sum_{a,m} \left(\frac{A_{am}}{r_{am}^{12}} - \frac{B_{am}}{r_{am}^6} \right) \quad (138)$$

6.2. MODELOS DE CONTINUO

El disolvente se considera como un medio dieléctrico continuo y polarizable dentro del que se incluye el soluto en una cavidad preparada para ello [66], ver Figura II.6.2.

Figura II.6.2. Representación esquemática del modelo continuo del efecto disolvente.



El continuo se caracteriza por la constante dieléctrica, ϵ , del disolvente al que representa. La distribución de carga del soluto es la fuente de la polarización del dieléctrico, a partir de la que se produce una interacción de tipo electrostático entre la distribución de carga del soluto y del dieléctrico polarizado.

La polarización eléctrica del medio contiene de forma promediada las contribuciones de todas las moléculas de disolvente que constituyen las primeras esferas de solvatación y el resto del disolvente. Así, en la ecuación (136), los sumatorios se reemplazan por propiedades macroscópicas que reflejan el comportamiento dieléctrico del material, y que por tanto, llevan implícitamente un promedio estadístico [67]

Estos procesos consisten, en definitiva, en evaluar la variación de energía libre de Helmholtz (ΔA), porque el proceso se realiza a volumen y temperatura constantes. Aunque también puede obtenerse la energía libre de Gibbs (ΔG) por relaciones termodinámicas. Las etapas en las que esto se realiza son:

A.- Se crea una cavidad dentro del dieléctrico que permite insertar el soluto. La variación de energía libre asociada a este proceso se llama energía de cavitación ($\Delta A_{\text{CAV}} > 0$). La cavitación es el trabajo gastado en formar, dentro del líquido, una cavidad de forma y volumen apropiados, en ausencia de interacciones soluto-disolvente. El concepto de cavitación fue introducido por Uhling [68]

B.- El soluto se coloca dentro de la cavidad, lo que supone una variación de la energía libre, que se descompone en:

B.1.- Variación de la energía libre debida a las interacciones soluto-disolvente de tipo dispersivo ($\Delta A_{\text{DISP}} < 0$).

B.2.- Variación de la energía libre debida al proceso de carga del soluto dentro de la cavidad en presencia del dieléctrico polarizable. Esta es la contribución electrostática (ΔA_{ELEC}). El campo eléctrico creado por la

distribución de carga del soluto polariza al continuo, y éste crea un potencial electrostático dentro de la cavidad llamado Potencial de Reacción, cuyo campo eléctrico asociado es el Campo de Reacción. Esta interacción es el origen de la contribución electrostática mencionada anteriormente. Así, la variación de energía libre del proceso de solvatación en el continuo queda:

$$\Delta A_{\text{SOL}} = \Delta A_{\text{ELEC}} + \Delta A_{\text{DISP}} + \Delta A_{\text{CAV}} \quad (139)$$

La parte más importante es la contribución electrostática. Así, se comienzan a aplicar métodos clásicos que caractericen a los solutos, y poder así caracterizar esa contribución.

Algunos modelos de continuo representativos se describen a continuación.

6.2.1. APROXIMACIÓN DE EXPANSIÓN MULTIPOLAR (MPE)

En este método [69] la distribución de carga del soluto y el campo de reacción del disolvente se expresan a través de una expansión multipolar truncada [70]. Este modelo fue desarrollado originalmente por Onsager [71], Scholte [72] y Kirkwood [73] para distribuciones de carga clásicas en las que la distribución de carga y el potencial electrostático del disolvente se expresan como expansiones monocéntricas en términos de armónicos esféricos. Primero se adaptó para cavidades esféricas [70a-b] y posteriormente a elipsoidales [70c] y expansiones multicéntricas [70d, 74].

Una molécula, al estar constituida por partículas cargadas, crea en su entorno un potencial electrostático. Esto permite representar la distribución de carga en una serie de multipolos, M_l^m , que puede expresarse en armónicos esféricos ($M_l^m = r^l Y_l^m$).

La polarización eléctrica de un fluido continuo está caracterizado por la constante dieléctrica ϵ . La polarización del medio, \vec{P} , debida a la presencia de un campo eléctrico estático y uniforme \vec{E} puede expresarse como:

$$\vec{P} = (\epsilon - \epsilon_0)\vec{E} = \frac{\epsilon_r - 1}{\epsilon_0}\vec{E} \quad (140)$$

donde:

ϵ es la constante dieléctrica

ϵ_r es la constante dieléctrica relativa: $\epsilon_r = \epsilon / \epsilon_0$

ϵ_0 es la constante dieléctrica en el vacío

Esta polarización del medio dieléctrico crea, a su vez, un campo eléctrico en el interior de la cavidad, que es el Campo de Reacción. El dieléctrico polarizado será proporcional al dipolo molecular:

$$\vec{R} = f\vec{M} \quad (141)$$

donde:

\vec{M} es el momento dipolar

f es el factor del campo de reacción y depende de la forma de la cavidad (esférica, esferoide, elipsoide...) y de la constante dieléctrica.

De manera general, los factores de campos de reacción pueden determinarse analíticamente cuando se trabaja con cavidades de formas regulares, y con una expansión multipolar monocéntrica. Así, f para el momento multipolar de orden l en una cavidad esférica de radio r se define por:

$$f_l = \frac{1(l+1)(\epsilon-1)}{(l+1)(\epsilon+1)} \quad (142)$$

Suponiendo que la densidad de carga debida al soluto es despreciable fuera de la cavidad, la variación de la energía libre debida al proceso de creación de la distribución de cargas en el dieléctrico respecto al vacío viene dada por la expresión electrostática clásica:

$$\Delta A_{\text{ELEC}} = \frac{1}{2} \iiint_{\text{cavidad}} V_d \rho_s d\tau \quad (143)$$

donde:

V_d es el potencial creado por el continuo dieléctrico polarizado en la cavidad, ρ_s es la densidad de carga molecular del soluto. Esto significa que ΔA_{ELEC} es la mitad de la energía de interacción de la molécula con el continuo polarizado. Así, la energía libre necesaria para polarizar al dieléctrico es la mitad de la energía de interacción.

Utilizando el desarrollo multipolar, la ecuación (143) queda:

$$\Delta A_{\text{ELEC}} = -\frac{1}{2} \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l R_l^m M_l^m \quad (144)$$

Para facilitar el cálculo, el desarrollo multipolar hay que truncarlo a un valor de l relativamente pequeño para que el cálculo sea factible computacionalmente.

La introducción en el hamiltoniano del término de interacción soluto-continuo dieléctrico nos conduce a la siguiente matriz de Hartree-Fock del soluto inmerso en la cavidad:

$$F_{\mu\nu} = F_{\mu\nu}^0 + \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l R_l^m \langle \mu | M_l^m | \nu \rangle \quad (145)$$

donde:

$F_{\mu\nu}^0$ es el elemento matricial de la molécula libre.

Estas ecuaciones Hartree-Fock-Roothaan se resuelven iterativamente. Esta solución variacional que incluye la interacción de la distribución de carga con el Campo de Reacción del continuo se conoce como campo de reacción autoconsistente (**Self Consistent Reaction Field, SCRF**) [75] Los cálculos SCRF son parecidos computacionalmente a los SCF en fase gas. En este punto, la función de onda del soluto se relajará debido al nuevo término del hamiltoniano, por lo que las propiedades moleculares que se calculen a partir de dichas funciones corresponden a los valores en disolución.

$$\text{Solute aislado: } \hat{H}^0 \Psi_0 = E_0^{\text{SCF}} \Psi_0 \quad (146)$$

$$\text{Solute en disolución: } (\hat{H}^0 + \hat{H}_{\text{g-d}}) \Psi = E^{\text{SCRF}} \Psi \quad (147)$$

La primera magnitud a analizar es la variación de la energía libre debida a las interacciones electrostáticas $\Delta A_{\text{ELEC}}^{\text{lr}}$ (donde 'lr' significa largo alcance, para indicar que incluye más componentes que el meramente electrostático de origen clásico). Esta magnitud es la diferencia entre la energía obtenida al resolver la ecuación de Schrödinger incluyendo el término de interacción con el continuo (SCRF), E^{SCRF} , y la energía derivada del cálculo del soluto aislado, E_0^{SCF} , debida a la interacción electrostática.

$$\Delta A_{\text{ELEC}}^{\text{lr}} = E^{\text{SCRF}} - E_0^{\text{SCF}} = \Delta A_{\text{ELEC}} + (\Delta A_{\text{POL}} + \Delta A_{\text{IND}}) \quad (148)$$

Como vemos esta energía puede descomponerse en dos partes:

- 1.- La energía intrínseca del soluto, que es mayor que la energía molecular cuando se realiza el cálculo de la molécula aislada, y cuya diferencia es la energía necesaria para polarizar el soluto: ΔA_{POL}
- 2.- La contribución a la energía de solvatación, que contiene la componente electrostática ΔA_{ELEC} y la de inducción ΔA_{IND} , que proviene de la polarización inducida en el soluto por el campo de reacción, más la repolarización del campo de reacción del disolvente como consecuencia de ello.

6.2.2. APROXIMACIÓN DE CARGAS SUPERFICIALES APARENTES (CSA)

En este modelo la distribución de carga del soluto se representa como una densidad de carga electrónica $|\Psi|^2$ dentro de la cavidad del soluto, y el campo de reacción del disolvente se expresa en términos de un conjunto virtual de cargas distribuidas en la superficie de la cavidad del soluto. Las cargas superficiales se obtienen resolviendo la ecuación de Poisson. Surge el problema de que algunas de las densidades electrónicas $|\Psi|^2$ del soluto se extienden fuera de la cavidad. Este es el llamado 'problema periférico de cargas', y se han propuesto muchos modos de solucionarlo. El método CSA usa cavidades de forma molecular, representado como superposición de esferas solapadas centradas en los núcleos. Las versiones más recientes aplican una aproximación de cavidad dual. Así, las contribuciones no electrostáticas se determinan usando una superficie de van der Waals. Las contribuciones electrostáticas se determinan usando una superficie de exposición al disolvente dependiente a través de un factor de escala de la naturaleza del mismo. El uso de cavidades dependientes del disolvente se justifica por la necesidad de relacionar los distintos lugares de la primera esfera de solvatación para disolventes diferentes [76].

La teoría electrostática clásica establece que el potencial de reacción de un dieléctrico, V_d , puede describirse en cualquier punto del espacio en términos de una distribución de carga aparente σ extendida sobre una superficie [66]. Esta distribución de carga se representa mediante un número discreto de

cargas puntuales, q_i , que se colocan en el centro de cada uno de los elementos de superficie, ΔS_i , en que se divide la superficie total Σ .

$$q_i = \sigma(s_i) \Delta S_i \quad (149)$$

En un punto P sobre la superficie, el valor de la densidad superficial de carga se expresa como:

$$\sigma(P) = \frac{\epsilon_r - 1}{4\pi\epsilon_r} \nabla V(P) \cdot \vec{n} \quad (150)$$

donde n es el vector normal a la superficie en el punto P

El potencial electrostático en ese punto será la suma del potencial debido a la distribución de carga del soluto, $V_s(P)$, que estará toda dentro de la cavidad, debido a todas las demás cargas superficiales $\sigma(M)$

$$V(P) = V_s(P) + V_d(P) \quad (151)$$

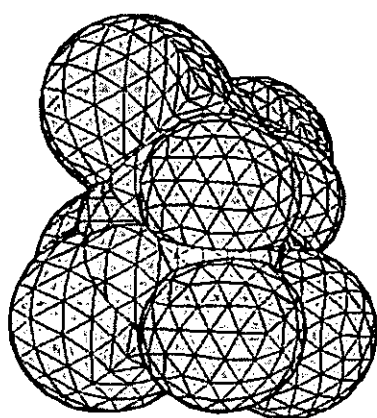
Para calcular el potencial de reacción en P debe integrarse sobre toda la superficie de la cavidad donde se definen las cargas superficiales:

$$V_d(P) = \int \int_{\Sigma} \frac{\sigma(M)}{|r_M - r_P|} dS \quad (152)$$

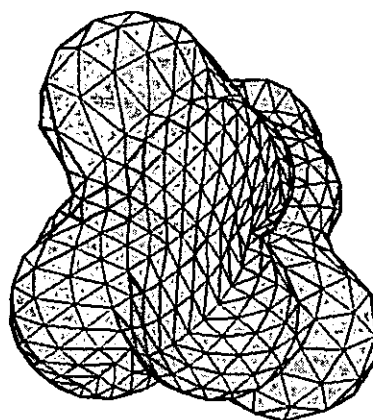
Según lo anterior, vemos que la obtención de cargas superficiales debe hacerse iterativamente. Pero cuando la superficie se divide en determinados conjuntos finitos de elementos de superficie es posible establecer un sistema de ecuaciones lineales para obtener las cargas q_i mediante un sistema de inversión matricial [56]. La obtención de la energía libre de solvatación en un

contexto clásico sólo requiere sustituir en la ecuación (143). La solución mecano-cuántica sólo necesita la inclusión del término de interacción del Hamiltoniano. Este método se conoce como **PCM** ("Polarized Continuum Model") desarrollado por Tomasi y colaboradores [77]. Una vez definida la cavidad, la superficie se organiza en regiones pequeñas, [252] llamadas 'tesseras' (pequeñas baldosas). Cada 'tessera' se caracteriza por su centro (el punto representativo, r_i), su área (a_i), y el vector normal a la superficie que pasa por su centro (n_i). De este modo, se forma un campo de reacción parecido al de un conductor, debido a una aparente polarización de carga extendida por la superficie de la cavidad. La polarización de carga se expresa en términos de puntos de carga finitos colocados en cada 'tessera'. Este método es muy efectivo para sistemas de gran tamaño. Existen dos procedimientos muy efectivos para la construcción de 'tesseras'. Éstos son: GePol y DefPol. GePol usa menos 'tesseraes' por unidad de área, lo que implica una menor eficiencia gráfica, pero mayor eficiencia para describir los efectos de disolvente. El DefPol describe mejor la superficie molecular, usando más 'tesseraes' por unidad de área que el método GePol, aunque su eficacia es menor. Para un ejemplo véase la Figura II.6.3.

Figura II.6.3. Ejemplo de 'tesseras' de la $\text{Ac(Ala)}_3\text{NMe}$ en la conformación α -hélice, construidas por medio de los procedimientos DefPol (A) y GePol (B).



A



B

La definición del problema sobre una superficie de cavidad en términos de pequeños elementos de superficie, facilita el uso de formas de cavidad que se adapten bien a la forma molecular. La resolución del problema electrostático no está sujeta a ninguna condición de convergencia, como ocurre en el desarrollo multipolar (aunque el desarrollo SCRF permite una resolución más simple del proceso autoconsistente y mayor facilidad para el cálculo de las derivadas de la energía).

Algunas variaciones del método PCM son:

- **IPCM**, método en el que se define una superficie usando la densidad electrónica total [78]. Esto supone que la cavidad sólo depende del medio electrónico. Lo que supone un menor coste computacional y una mayor facilidad de integración. Las interacciones soluto-disolvente se describen en términos del potencial de reacción del disolvente. La hipótesis básica es que uno siempre puede definir un funcional energético, la energía libre G , dependiente de la función de onda del soluto.

- **IEF-PCM**, basado en formalismos de ecuaciones integrales [79]. El inconveniente, es que no incluye los efectos a corto alcance que puedan estar presentes en los cálculos de la supermolécula, y además subestima el efecto disolvente comparando con datos experimentales.

- **C-PCM**: aquí se usa la aproximación denominada “conductor-like” que impone la condición de que el potencial electrostático total se cancele sobre la superficie de la cavidad [80]. Esta condición de contorno, apropiada para un conductor, puede describir la solvatación en líquidos polares.

Los efectos del disolvente pueden ser irrelevantes si se producen cambios en la geometría del soluto, o si las interacciones de dispersión son importantes para el soluto de referencia escogido.

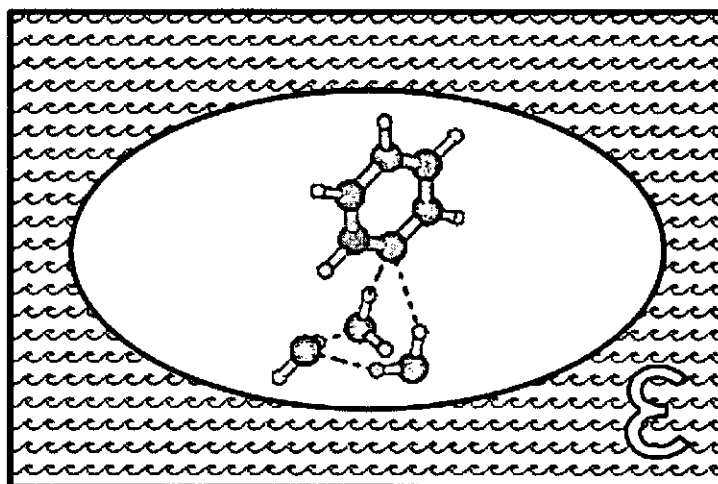
6.2.3. ECUACIONES DE BORN GENERALIZADAS (“Generalizad Born, GB”)

En el modelo de Born generalizado, la distribución de cargas se representa con un número limitado de cargas puntuales típicamente centradas en los núcleos [39]. La energía libre de solvatación se calcula a partir de la solvatación individual de cada átomo (carga) corregida por el efecto perturbativo de los otros átomos (cargas). Entre los modelos de este tipo destaca el SMx de Cramer y Truhlar [63]. Estos modelos tienen en cuenta tensiones superficiales atómicas del soluto y las propiedades del disolvente.

6.3. MÉTODOS MIXTOS DISCRETO-CONTINUOS O SEMICONTINUOS

La modelización se aborda incluyendo un agregado formado por el soluto y una pequeño número de moléculas de disolvente dentro del continuo dieléctrico, ver Figura II.6.4.

Figura II.6.4. Representación esquemática de un modelo mixto discreto-continuo.



Así, se aprovechan las ventajas de los métodos discretos y continuos. Para la región del disolvente (en las primeras esferas de solvatación) se mantiene una descripción detallada de las interacciones soluto-disolvente. Los efectos del medio condensado de la zona del disolvente puro se describen por medio del continuo dieléctrico. Así, las interacciones específicas que se dan en la zona próxima al soluto se tratan a nivel microscópico, y el promedio estadístico del resto del disolvente se trata por medio de una representación macroscópica.

Una de las limitaciones de este método es la asignación del volumen de la cavidad, pues ésta no es una simple adición de los volúmenes moleculares que forman el agregado. Éste agregado contiene espacios propios, que son característicos de la estructura de la disolución, y no pueden adscribirse a ninguna de las moléculas que forman el agregado. Otra limitación es la indeterminación en el número de moléculas de disolvente necesarias para satisfacer las interacciones específicas y sus orientaciones. Estas limitaciones

están relacionadas con la necesidad de introducir aspectos estadísticos en los cálculos al aumentar el número de partículas del sistema [81].

La idea física de este modelo es que aunque halla un solo tipo de moléculas de disolvente, hay una cierta variedad de ellas en la medida en que la perturbación del disolvente a nivel microscópico, en la región de las primeras esferas de solvatación, las hace en cierto sentido moléculas distintas. Esto ha conducido al desarrollo de técnicas donde hay modelos de solvatación implícitos que incluyen de distintas maneras la región de las primeras esferas de solvatación (la región cibotáctica). Esto permite representar la especificidad de las interacciones soluto-disolvente [63].

Para Bandyopadhyay y colaboradores [82] lo ideal es un modelo de este tipo, en el que se combinen las aproximaciones discreta y continua. Estos autores proponen el uso de tres capas distintas para definir el sistema:

- 1.- Formada por el soluto y un pequeño número de moléculas de disolvente, descritas por cálculos *ab-initio*
- 2.- Siguiendo capa formada por el disolvente, que se trataría con el modelo del potencial (por ejemplo, **EFP**: potencial de fragmento efectivo).
- 3.- La última capa estaría descrita por el continuo.

7.- OPTIMIZACIÓN

La optimización, en términos generales, consiste en la localización de los puntos estacionarios de una función. Es decir, puntos donde la primera derivada es cero. En la mayoría de los casos se trata de mínimos (donde todos los valores propios del Hessiano son positivos). En otros casos se encuentran puntos de silla (donde algunos valores propios de hessiano son negativos y otros positivos). En nuestro caso la función considerada es la energía potencial para el movimiento nuclear. Es decir, la energía total en el marco de la aproximación de Born-Oppenheimer.

7.1. CONSIDERACIONES GENERALES

La elección del método de optimización depende del tipo de punto estacionario buscado. Con la excepción del método de Newton-Raphson, todos los métodos buscan puntos estacionarios en dirección descendente. Esto excluye automáticamente todos los posibles puntos máximos. El método de Newton-Raphson es capaz de localizar cualquier punto estacionario, aunque los más habitualmente buscados son los mínimos y los puntos de silla [83].

La mayoría de los métodos de optimización asumen que la primera derivada de la función con respecto a todas las variables (el gradiente g) puede calcularse analíticamente. La optimización se considera terminada si g llega a un punto de corte, cuyo valor está previamente estipulado[83]. Los métodos de optimización más elaborados se suelen basar en una aproximación cuadrática a la función utilizada. Por lo tanto involucran la manipulación de las derivadas primeras (vector gradiente) y segundas (matriz del Hessiano). En todos los métodos se aplica una aproximación iterativa donde las coordenadas se van modificando de forma que la función se aproxime a punto estacionario buscado.

En nuestro caso (estructuras moleculares), la capacidad de una optimización para converger a un mínimo depende de la geometría de partida, de la función de energía potencial usada, y de las condiciones impuestas para conseguir un gradiente mínimo aceptable entre pasos. Este es el llamado **criterio de convergencia**. El test más simple para la optimización de cada \mathbf{x}_k (coordenadas en la iteración k) en un algoritmo básico de minimización supone la siguiente condición de gradiente [84]:

$$\|g_k\| \leq \epsilon_g (1 + |f(\mathbf{x}_k)|) \quad (153)$$

donde el parámetro ϵ_g es un número positivo pequeño igual a la raíz cuadrada de la precisión de la máquina.

Para obtener una medida del progreso de cada iteración, y si fuera necesario parar la computación, puede usarse la siguiente combinación:

$$\begin{aligned} f(\mathbf{x}_{k+1}) - f(\mathbf{x}_k) &< \epsilon_f (1 + |f(\mathbf{x}_k)|) \\ \|\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k\| &< (\epsilon_f)^{\frac{1}{2}} (1 + \|\mathbf{x}_k\|) \\ \|g_k\| &< (\epsilon_f)^{\frac{1}{3}} + (1 + |f(\mathbf{x}_k)|) \end{aligned} \quad (154)$$

aquí $\epsilon_f > 0$ es un número pequeño que especifica la precisión deseada en la función.

Las propiedades de convergencia de un algoritmo se describen por dos propiedades cuantitativas: el orden de convergencia y el radio de convergencia. Una secuencia $\{\mathbf{x}_k\}$ se dice que converge a \mathbf{x}^* , si se cumple:

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|\mathbf{x}_k - \mathbf{x}^*\| = 0 \quad (155)$$

La secuencia se dice que converge a \mathbf{x}^* con orden \mathcal{P} , si \mathcal{P} es el mayor número no negativo para el que existe un límite finito β , donde:

$$0 \leq \beta \leq \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{\|\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}^*\|}{\|\mathbf{x}_k - \mathbf{x}^*\|^{\mathcal{P}}} \quad (156)$$

Cuando $\mathcal{P} > 1$ y $\beta < 1$, se dice que la secuencia converge linealmente (esto es: $\mathbf{x}_k = 2^{-k}$ para $n=1$). Cuando $\mathcal{P}=1$ y $\beta=0$, la secuencia converge superlinealmente (esto es: $\mathbf{x}_k = 2^{-2^k}$). Así, la convergencia cuadrática es más rápida que la superlineal, y ésta más rápida que la lineal. La constante β está asociada con el radio de convergencia [84].

7.2. ALGORITMOS DE OPTIMIZACIÓN PARA LOCALIZACIÓN DE MÍNIMOS

7.2.1. MÉTODOS DE GRADIENTE

Estos métodos expresan la función a optimizar (en nuestro caso el potencial nuclear) en serie de Taylor considerando hasta el término lineal (el que involucra la primera derivada con respecto a las coordenadas) [83]. Por lo tanto, la energía potencial puede escribirse como:

$$\mathbf{V}(\mathbf{x}) = \mathbf{V}(\mathbf{x}_0) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial \mathbf{x}_0} + \frac{1}{2} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^2 \frac{\partial^2 \mathbf{V}}{\partial \mathbf{x}_0^2} + \dots \quad (157)$$

y expandiendo hasta el término lineal:

$$\mathbf{V}(\mathbf{x}) = \mathbf{V}(\mathbf{x}_0) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial \mathbf{x}_0} \quad (158)$$

Diversos métodos usan este punto de partida. Veamos los más representativos.

7.2.1.1. *STEEPEST DESCENT (SD)*

SD es uno de los métodos más antiguos y simples [5a]. Actualmente es más importante desde el punto de vista teórico que desde el práctico.

El punto de partida es que el gradiente g_k va en la dirección donde la función se incrementa más rápidamente. En este método, una serie de funciones se desarrollan en la dirección del gradiente negativo ($-g_k$). Una vez que la función aumenta, puede hallarse un mínimo por interpolación entre los tres últimos puntos. Así, se calcula otro gradiente que se usa en el siguiente paso. Si la minimización es lo suficientemente precisa, este método siempre lleva al valor más bajo de la función, lo que garantiza una aproximación al mínimo.

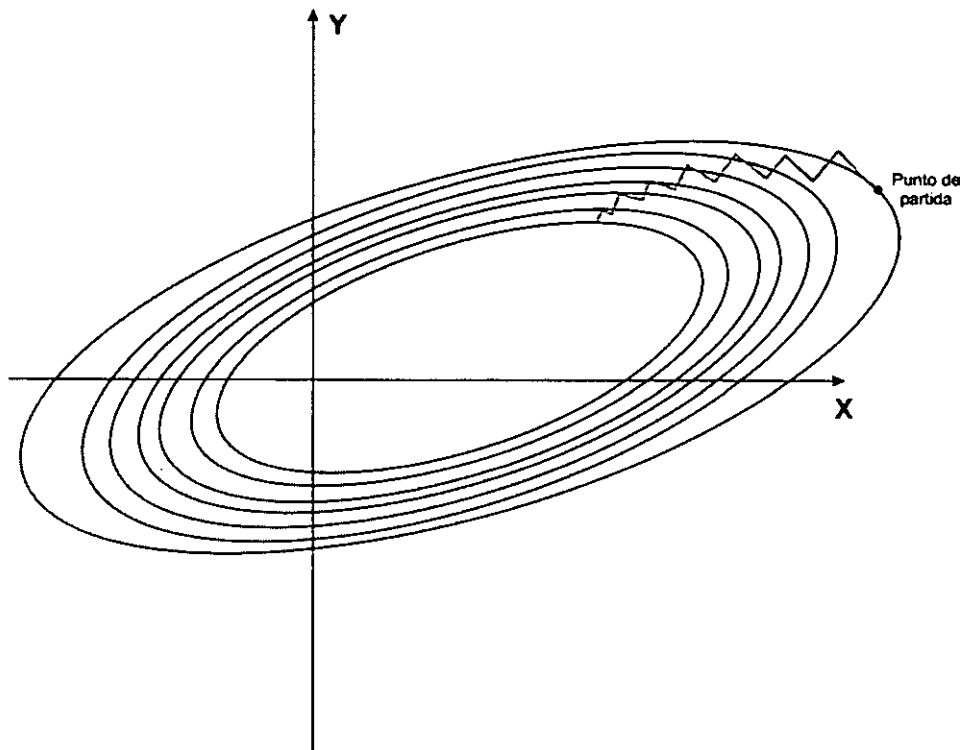
El procedimiento iterativo es el siguiente:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \lambda_k \nabla f(\mathbf{x}_k) = \mathbf{x}_k - \lambda_k g(\mathbf{x}_k) \quad (159)$$

donde: $g(\mathbf{x}_i)$ es el gradiente de la función $f(\mathbf{x}_i)$ en un punto dado, la función comienza en un punto arbitrario \mathbf{x}_0 , λ_k es el tamaño de paso que toma el gradiente en cada dirección.

El método SD presenta dos inconvenientes. Primero, las direcciones de búsqueda consecutivas son perpendiculares. Por lo tanto, el gradiente oscila alrededor del camino del mínimo. En segundo lugar, la convergencia se hace más lenta según nos aproximamos al mínimo, como se ve en la Figura II.7.1.

Figura II.7.1. Representación esquemática de la convergencia del método SD.



El método SD se aproxima al mínimo en forma de zig-zag, donde la nueva dirección de búsqueda es ortogonal a la anterior. Dentro de cada dirección de búsqueda nos encontramos ante un problema de minimización a lo largo de una línea (donde la línea está dada por (159)) para los diferentes valores de λ_k . Esto se resuelve, haciendo una búsqueda lineal (búsqueda de un punto mínimo a lo largo de una línea, o lo que es lo mismo, resolviendo el problema de la minimización monodimensional).

La gran ventaja de este método es que el algoritmo es muy simple, por lo que sólo requiere el almacenamiento del vector gradiente. Además, es fácil de aplicar, y cada iteración es rápida. Si los puntos mínimos existen, el método garantiza su localización, aunque para ello deba realizar un número muy grande de iteraciones. Lo peor del método es que su convergencia es bastante lenta.

En definitiva, el método SD puede usarse cuando se tiene una buena aproximación del mínimo, pero se considera uno de los métodos más pobres de optimización. Por ello, suele usarse en conjunción con otros métodos.

El algoritmo SD podría resumirse del siguiente modo:

Inicio: $g_0 = \nabla f(x_0)$, $d_0 = -g_0$

Determinación de la longitud del paso λ_k : $\min_{\lambda_k \geq 0} f(x_k + \lambda_k d_k)$

Cálculo del nuevo punto: $x_{k+1} = x_k + \lambda_k d_k$

Cálculo del gradiente: $g_{k+1} = \nabla f(x_{k+1})$

Seguir dirección de búsqueda: $d_{k+1} = -g_{k+1}$

7.1.1.2. MÉTODOS DE GRADIENTE CONJUGADO (CONJUGATED GRADIENT, CG)

El principal problema del método anterior es que deshace parcialmente un paso una vez calculado. El método de gradiente conjugado intenta solucionar este problema realizando cada búsqueda lineal no sobre el gradiente actual, sino sobre una línea construida de forma que sea 'conjugada' a la dirección previa de búsqueda [5a, 83]. "Conjugado" significa que dos vectores diferentes, d_i y d_j son ortogonales con respecto a cualquier matriz definida simétrica y positiva, por ejemplo Q , tal que:

$$d_i^T Q d_j = 0 \quad (160)$$

Es fácil demostrar [83] que en un proceso de minimización dos direcciones de búsqueda no interfieren si el gradiente sobre la segunda se

mantiene perpendicular a la primera. El resultado nos indica que para ello las dos direcciones deben ser conjugadas tal y como expresa la ecuación (161) con \mathbf{Q} igual a la matriz del Hessiano.

Si la superficie es puramente cuadrática, cada minimización sucesiva no genera componentes de $g(\mathbf{x}_k)$ en las direcciones previas. En el vector dirección unitario se incluye un factor $\mathbf{v}(\mathbf{x}_k)$ que tiene en cuenta la relación entre el valor de un gradiente y su antecesor. Según los autores, este factor $\mathbf{v}(\mathbf{x}_k)$ puede tomar diferentes formas [83a]:

$$\text{Fletcher- Reeves} \quad \mathbf{v}(\mathbf{x}_k) = \frac{g(\mathbf{x}_k)}{g(\mathbf{x}_{k-1})} \sum_{i=1}^n (\mathbf{x}_i - \bar{\mathbf{x}})^2 \quad (162)$$

$$\text{Polak-Ribiere} \quad \mathbf{v}(\mathbf{x}_k) = \frac{[g(\mathbf{x}_k) - g(\mathbf{x}_{k-1})]g(\mathbf{x}_k)}{g(\mathbf{x}_{k-1})} \quad (163)$$

No existen grandes diferencias entre ambas fórmulas, pero la (163) de Polak-Ribiere es conocida por su mejor desarrollo en funciones cuadráticas.

Cuando la matriz \mathbf{Q} es desconocida, o su determinación es demasiado costosa computacionalmente, el tamaño del paso puede obtenerse por búsqueda lineal. Aunque en la práctica esto puede suponer un altísimo coste computacional, una pérdida de precisión y una convergencia tan lenta como la del método SD.

El método CG es uno de los mejores métodos iterativos para resolver sistemas de ecuaciones lineales. Es rápido y utiliza poco almacenamiento en disco. A pesar de esto, cuando el número de variables es demasiado elevado, sí hay problemas de almacenamiento. Este método es preferible al SD.

El algoritmo GD podría definirse de la siguiente forma:

Inicio: $g_0 = \nabla f(\mathbf{x}_0)$, $\mathbf{d}_0 = -g_0$

Determinación de la longitud del paso λ_k : $\min_{\lambda_k > 0} f(\mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{d}_k)$

Cálculo del nuevo punto: $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{d}_k$

Cálculo del gradiente: $g_{k+1} = \nabla f(\mathbf{x}_{k+1})$

Determinación de la dirección de búsqueda: $\mathbf{d}_{k+1} = -g_{k+1} + \beta_k \mathbf{d}_k$

$$\text{donde: } \beta_k = \frac{g_{k+1}^T (g_{k+1} - g_k)}{g_k^T g_k}$$

7.1.2. MÉTODOS DE SEGUNDA DERIVADA

Estos métodos truncan la función de energía potencial en la segunda derivada:

$$V(\mathbf{x}) = V(\mathbf{x}_0) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \frac{\partial V}{\partial \mathbf{x}_0} + \frac{1}{2} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^T \frac{\partial^2 V}{\partial \mathbf{x}_0^2} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0) \quad (164)$$

Dan información sobre la curvatura de la hipersuperficie de energía potencial.

7.1.2.1. MÉTODO DE NEWTON-RAPHSON (NR)

Método bastante rápido, en número de pasos, comparado con los anteriores, aunque el tiempo de cálculo no necesariamente es menor, pues el cálculo de la matriz de segundas derivadas y su manejo consume mucho tiempo de cálculo, especialmente en sistemas grandes.

La idea de este método es aproximar la función en cada iteración con una función cuadrática [5a, 83]. Como vemos en la ecuación (164), la función cuadrática para un punto \mathbf{x} , cercano al punto \mathbf{x}_k está dada por:

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \mathbf{g}(\mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \mathcal{H}_k (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) \quad (165)$$

La derivada de la ecuación (165) es:

$$\nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} \mathcal{H}_k (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} \mathcal{H}_k^T (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) \quad (166)$$

La matriz Hessiana es siempre simétrica si la función \mathbf{x}_k es continuamente diferenciable en cada punto, como en nuestro caso. Así, podremos reducir la ecuación (166) a:

$$\nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_k) + \mathcal{H}_k (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) \quad (167)$$

Si se asume que $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ alcanza el mínimo en $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$, el gradiente es cero, por lo que :

$$\mathcal{H}_k (\mathbf{x}^* - \mathbf{x}_k) + \mathbf{g}(\mathbf{x}_k) = \mathbf{0} \quad (168)$$

lo que no es más que un sistema lineal. El método NR usa \mathbf{x}^* como el siguiente punto de búsqueda. Si la aproximación (165) es válida, el método converge en pocas iteraciones. Para que el método converja a un mínimo, la dirección debe ser descendente, por lo que se requiere:

$$\nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) \mathbf{d}_k = \mathbf{g}(\mathbf{x}_k)^T (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k) < 0 \quad (169)$$

lo que significa que:

$$-(\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k)^T \mathcal{H}_k (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k) < 0 \quad (170)$$

Esta inecuación se satisface para todos los puntos en los que $\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k \neq 0$ si \mathcal{H}_k es definida positiva. Existen varias formas de asegurarse de que el Hessiano es definido positivo. Una de ellas es añadiendo un cantidad $\lambda \mathbf{I}$, donde \mathbf{I} es la matriz unidad y λ es un escalar positivo. Otra de ellas es diagonalizando la matriz y usar los valores propios.

El tamaño del Hessiano es crucial en la efectividad del método NR. Para sistemas con un gran número de dimensiones (es decir, donde la función $f(\mathbf{x})$ tiene un gran número de variables), el cálculo de la matriz supone un gran consumo de recursos computacionales. Esto puede subsanarse usando términos diagonales en el Hessiano (ignorando los término cruzados, o recalculando el Hessiano en cada iteración, pues el cálculo de la segunda derivada es lento).

Otra gran desventaja del método NR es que no necesariamente converge globalmente, lo que significa que puede no converger desde cualquier punto de partida.

A pesar de sus desventajas, el método NR es bastante popular debido a su rápida convergencia. La convergencia es cuadrática, lo que significa que el número de cifras significativas se dobla después de cada iteración.

El algoritmo NR puede definirse de la siguiente forma:

Cálculo del gradiente: $g_{k+1} = \nabla f(\mathbf{x}_{k+1})$

Cálculo del Hessiano: $\mathcal{H}_k = \nabla^2 f(\mathbf{x}_k)$

Determinación de la dirección de búsqueda $\mathbf{d}_k = -\mathcal{H}_k^{-1} g_k$

Determinación de la longitud del paso λ_k

Cálculo del nuevo punto: $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \lambda_k \mathbf{d}_k$

Como el método SD comienza a converger rápidamente y termina lentamente, y el NR hace exactamente lo contrario (comienza despacio, y termina convergiendo rápidamente), es obvio pensar que estos métodos se complementan bastante bien, resultando un método muy eficiente, el llamado 'método híbrido'.

7.1.2.2. MÉTODOS CUASI NEWTON-RAPHSON (CNR)

Algoritmos muy cercanos teóricamente a los métodos del gradiente conjugado, y que dan buenísimos rendimientos. Estos métodos aceleran la convergencia dando información de la curvatura, información que se va construyendo progresivamente [5a, 83]. En cada paso del algoritmo la aproximación al Hessiano (o al inverso del Hessiano) se hace usando la información del nuevo gradiente. Es decir, la matriz no se guarda necesariamente para no acumular información. En cambio, el procedimiento de actualización se define en pequeños conjuntos de vectores que sí van almacenándose. Para la expansión del gradiente se usa:

$$g(\mathbf{x}_{k+1}) = g(\mathbf{x}_k) + \mathcal{H}_k (\mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k) + \dots \quad (171)$$

obtendríamos la siguiente relación si \mathcal{H}_k fuera una constante, igual a \mathcal{H} :

$$\mathcal{H}\mathbf{s}_k = \mathbf{y}_k \quad (172)$$

donde $\mathbf{s}_k = \mathbf{x}_{k+1} - \mathbf{x}_k$ e $\mathbf{y}_k = \mathbf{g}_{k+1} - \mathbf{g}_k$. Cuando cada diferencia de gradiente \mathbf{y}_k da información sobre cada columna de \mathcal{H} , se comienzan a construir una familia de sucesivas matrices de aproximación $\{\mathbf{B}_k\}$, por lo que, si \mathcal{H} es una constante, el procedimiento será consistente con la ecuación (172). Esta es la base de los métodos CNR para la nueva actualización \mathbf{B}_{k+1} :

$$\mathbf{B}_{k+1}\mathbf{s}_k = \mathbf{y}_k \quad (173)$$

Para especificar \mathbf{B}_{k+1} , sólo se requiere una condición adicional. Por ejemplo, es razonable suponer que \mathbf{B}_{k+1} difiere ligeramente de \mathbf{B}_k . Dicha diferencia depende de \mathbf{s}_k , \mathbf{y}_k y de \mathbf{B}_k :

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + \mathbf{U}_k(\mathbf{s}_k, \mathbf{y}_k, \mathbf{B}_k) \quad (174)$$

Para una actualización de rango uno, que es $\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + \mathbf{u}\mathbf{v}^T$, obtenemos de la ecuación (173) la condición de que el vector \mathbf{u} va en la dirección de $(\mathbf{y}_k - \mathbf{B}_k\mathbf{s}_k)$. Esto da la fórmula general de rango uno:

$$\mathbf{B}_{k+1} = \mathbf{B}_k + \frac{1}{\mathbf{v}^T \mathbf{s}_k} (\mathbf{y}_k - \mathbf{B}_k \mathbf{s}_k) \mathbf{v}^T \quad (175)$$

para $\mathbf{v}^T \mathbf{s}_k \neq 0$, el método de Broyden [85] usa $\mathbf{v} = \mathbf{s}_k$, pero este método no garantiza la simetría, aunque es efectivo para resolver ecuaciones no-lineales y para derivar de forma efectiva, actualizando a rango dos.

Una de las fórmulas de actualización más usadas es la de Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) [86]. Es una actualización de rango dos con la definición inherente de \mathbf{B} como definida positiva, y que proviene de la simetrización de la previa fórmula de Broyden. Aquí, se genera una secuencia de matrices $\{\mathbf{B}_k\}$ usando la fórmula BFGS:

$$\tilde{\mathbf{B}}_{k+1} = \tilde{\mathbf{B}}_k + \mathbf{U}_k \quad (176)$$

donde:

$$\mathbf{U}(\mathbf{s}, \mathbf{y}, \tilde{\mathbf{B}}) = \frac{\mathbf{s}\mathbf{s}^\top}{\mathbf{y}^\top \mathbf{s}} \left[\frac{\mathbf{y}^\top \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{y}}{\mathbf{y}^\top \mathbf{s}} + 1 \right] - \frac{1}{\mathbf{y}^\top \mathbf{s}} [\mathbf{s} \mathbf{y}^\top \tilde{\mathbf{B}} + \tilde{\mathbf{B}} \mathbf{y} \mathbf{s}^\top] \quad (177)$$

7.1.2.3. MÉTODOS DE NEWTON DISCRETOS

Requiere n evaluaciones del gradiente y las operaciones para el cálculo y la simetrización en cada paso del Hessiano \mathcal{H}_k . Cada columna i del \mathcal{H}_k puede aproximarse por el vector:

$$\tilde{h}_i = \frac{1}{h_i} [g(\mathbf{x}_k + h_i \mathbf{e}_i) - g_k] \quad (178)$$

donde h_i está debidamente escogida en el intervalo (156).

Para simetrizar la matriz resultante \mathcal{H}_k , cuyas columnas son los vectores $\{h_i\}, i=1, \dots, n$, se construye:

$$\bar{\mathcal{H}}_k = \frac{1}{2}(\tilde{\mathcal{H}}_k + \tilde{\mathcal{H}}_k^T) \quad (179)$$

Los métodos de Newton discretos son inapropiados para problemas a gran escala.

7.1.2.4. CONTROL DE LOS PASOS

Hay dos aspectos importantes a controlar en los algoritmos de optimización basados en segunda derivada [5a, 83]:

- 1.- La longitud del paso usado para actualizar las coordenadas, que no puede exceder la región en la que expansión de Taylor de segundo orden es válida.
- 2.- La dirección del paso. Si la optimización va hacia un mínimo y el Hessiano tiene todos los valores propios positivos, los pasos van en la dirección correcta. Por otro lado, si partimos de una zona donde el Hessiano tiene un valor propio negativo, localizaremos un punto de silla.

Estos dos problemas pueden solucionarse usando un parámetro de desplazamiento, λ , que afecte a los valores propios del Hessiano [5a]. Estos métodos que modifican la naturaleza del Hessiano con un parámetro de desplazamiento se denominan de Hessiano aumentado ("augmented Hessian"), de seguimiento de valor propio ("eigenvector following"), y algunas definiciones más dependiendo de cómo se escoge λ . Dos métodos muy populares que pueden aplicarse son:

- **RFO** ("Rational Function Optimization"), que expande la función en términos de una función racional en lugar de usar directamente la serie de Taylor de segundo orden. A partir de esta condición se obtiene el valor de λ .
- **QA** ("Quadratic Aproximation"), en el que la longitud del paso en la dirección de búsqueda se hace igual a un radio de confianza R donde se considera

válida la aproximación cuadrática (es decir, seleccionamos el mejor paso en una hiperesfera de radio R). El valor de λ se obtiene de esta condición.

7.1.2.5. ALMACENAMIENTO Y DIAGONALIZACIÓN DEL HESSIANO

Este es el mayor problema en todos los métodos basados en Newton-Raphson, pues el gasto computacional en almacenamiento crece como el cuadrado del número de coordenadas, y el gasto temporal de la diagonalización con el cubo del tamaño de la matriz (el cubo del número de coordenadas). Cuando el número de coordenadas es superior a unas mil esto supone un problema a la hora de aplicar los métodos de segunda derivada. Por otro lado, los métodos de gradiente conjugado no necesitan manejar el Hessiano, y requieren únicamente el almacenamiento de dos vectores gradiente. Por eso, éste es el método usado normalmente en las optimizaciones de mecánica molecular usando campos de fuerza, donde podemos tener cientos o miles de átomos.

7.1.2.6. ELECCIÓN DE COORDENADAS

En el caso que nos ocupa, esencialmente todos los algoritmos calculan las propiedades fundamentales, energía y derivadas, en coordenadas cartesianas. La matriz del Hessiano, \mathcal{H} , cartesiana tiene una dimensión de $3N \times 3N$, donde N es el número de átomos. De estas $3N$ coordenadas tres describen la traslación y otras tres, la rotación.

En el sistema de coordenadas molecular sólo hay $3N-6$ coordenadas independientes (teniendo en cuenta que el sistema al que nos referimos no es lineal, pues en este caso serían $3N-5$) para describir las posiciones nucleares. Moviendo todos los átomos una misma cantidad en la dirección x , por ejemplo, la energía no varía y la componente correspondiente de g (y siguientes derivadas) es cero. Lo mismo se puede decir para las dos restantes traslaciones y las tres rotaciones. Pero en realidad los valores no son cero, sino

muy pequeños, lo que puede introducir imprecisiones de $10^{-14} - 10^{-16}$ que tienen dramáticas consecuencias. Esto significa que es mejor usar coordenadas redundantes. Así desaparecen los grados de libertad traslacionales y rotacionales. Otra forma de eliminar estos seis grados de libertad es usar coordenadas internas, es decir, construir matrices-z.

7.2. ALGORITMOS DE OPTIMIZACIÓN PARA LA LOCALIZACIÓN DE PUNTOS DE SILLA

Encontrar mínimos es relativamente sencillo, pero no existe un método igual de sencillo, y además, general, que garantice encontrar puntos de silla. En particular, nuestro interés son los puntos de silla de primer orden, pues los estados de transición (ET) corresponden a esta categoría. Estos son algunos de los métodos más usados [5a, 87] :

7.2.1. MÉTODOS BASADOS EN INTERPOLACIÓN DE REACTIVOS Y PRODUCTOS

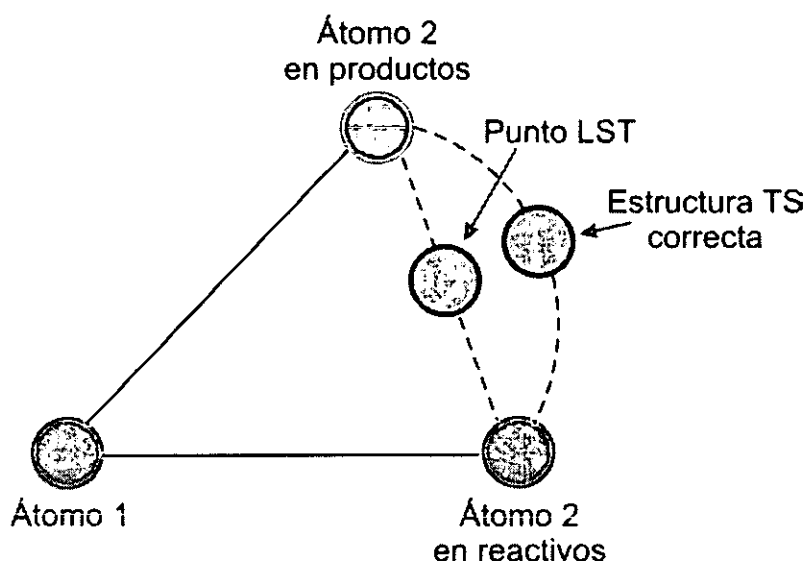
Estos métodos suponen que las geometrías de reactivos y productos son conocidas y que el estado de transición se localiza entre esos dos puntos. Los métodos difieren en la forma en que se realiza la interpolación. Muchos de estos métodos no localizan un ET, sino un punto cercano al mismo. En este caso es necesario un refinamiento posterior.

7.2.2. MÉTODOS DE TRANSICIÓN SINCRONIZADA LINEAL Y CUADRÁTICA

El método lineal ("Linear Synchronous Transit", LST), forma un vector de diferencias de geometría entre R (reactivos) y P (productos), y localiza la estructura de mayor energía a lo largo de esa línea. Es decir, se supone que cada átomo del estado de transición está en una posición intermedia entre las posiciones que ocupe en los reactivos y los productos [87]. Se asume que todas las variables cambian a la misma velocidad a lo largo del camino de

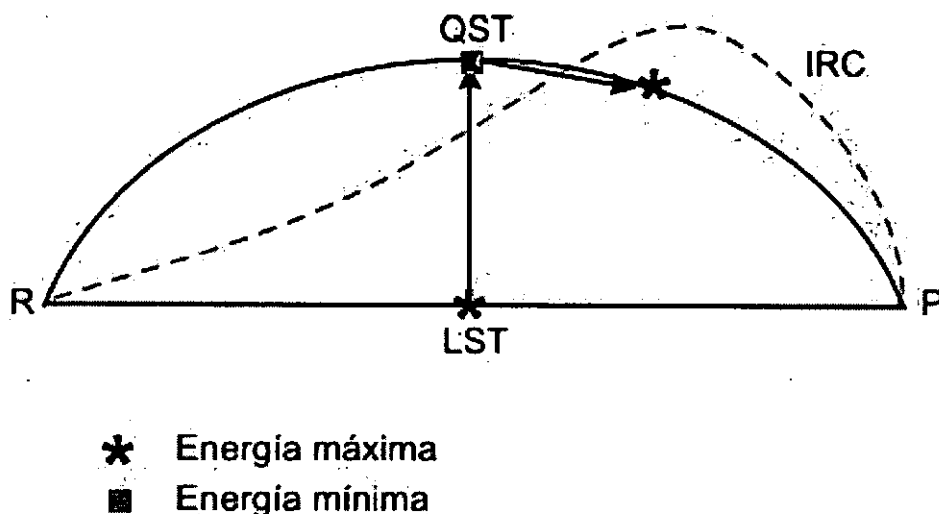
reacción. En general, esta no es una buena aproximación. En la Figura II.7.2 se ilustra el fundamento del método LST para generar un punto de partida en la localización del estado de transición.

Figura II.7.2. Método de transición sincronizada lineal para generar un punto de partida en la optimización del ET.



El método de transición sincronizada cuadrática (Quadratic Synchronous Transit, QST) aproxima el camino de reacción usando una parábola en lugar de una línea recta [87], ver Figura II.7.3. Después de que el método lineal localice el máximo, el método cuadrático (QST) minimiza la energía a lo largo de la dirección perpendicular al camino LST, ver Figura II.7.3. Bell y Crighton [88] refinaron el método minimizando el máximo LST en su dirección conjugada en vez de en la dirección ortogonal. Una variación más reciente del QST, llamado STQN usa un arco de círculo en vez de una parábola para la interpolación y la tangente al círculo para encontrar la región ET. Una vez localizada, se aplica un cuasi Newton-Raphson. El éxito o fracaso del LST/QST depende de las coordenadas usadas en la interpolación.

Figura II.7.3. Representación de las aproximaciones que utilizan los métodos LST y QST. Las energías máxima y mínima se denotan con * y • respectivamente.



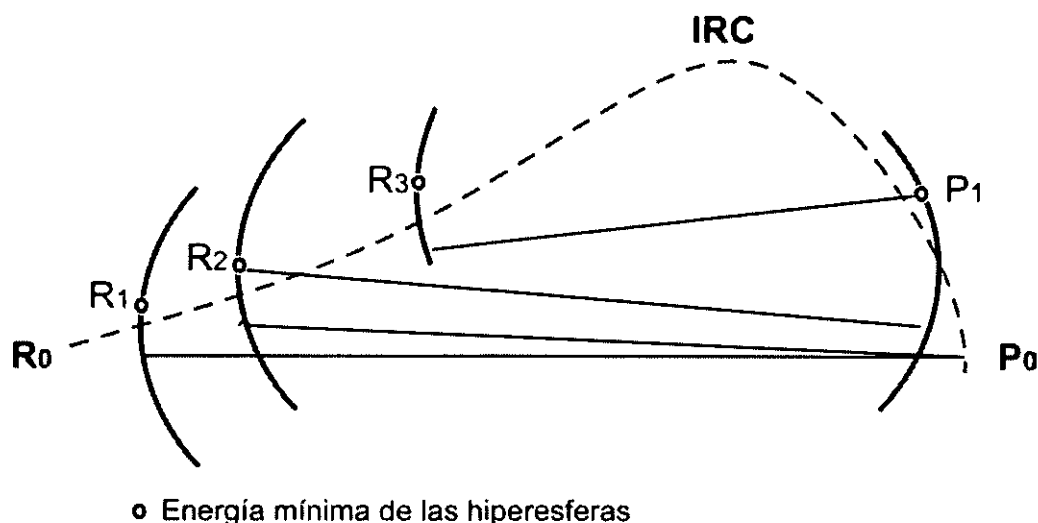
Muchos programas permiten usar como estructura de partida una ponderada entre reactivos y productos. Esto permite la aplicación del postulado de Hammond: “el ET se parecerá a los reactivos en reacciones exotérmicas y a los productos en las endotérmicas”. O lo que es lo mismo “la geometría de un estado de transición entre reactivos y productos mayor parecido con el lado más próximo en energía libre” [89].

7.2.3. MÉTODO DE OPTIMIZACIÓN DE SILLA (O SADDLE)

En este método [90], primero se identifica el menor de los dos mínimos de energía que corresponden a reactivos (R) o productos (P). Se genera una estructura de prueba desplazando la geometría de la especie de menor energía una pequeña fracción hacia el mínimo de mayor energía. Se optimiza la estructura de prueba imponiendo la restricción de que la distancia al mínimo de más alta energía sea constante. La estructura de menor energía de la hiperesfera se convierte así, en el nuevo punto final de la interpolación, y se repite el procedimiento, ver Figura II.7.4. Las dos geometrías deberían ir

convergiendo hacia una estructura de baja energía, intermedia entre los mínimos originales.

Figura II.7.4. Representación gráfica del método de optimización de silla. La energía mínima de las hiperesferas se denota con \circ .

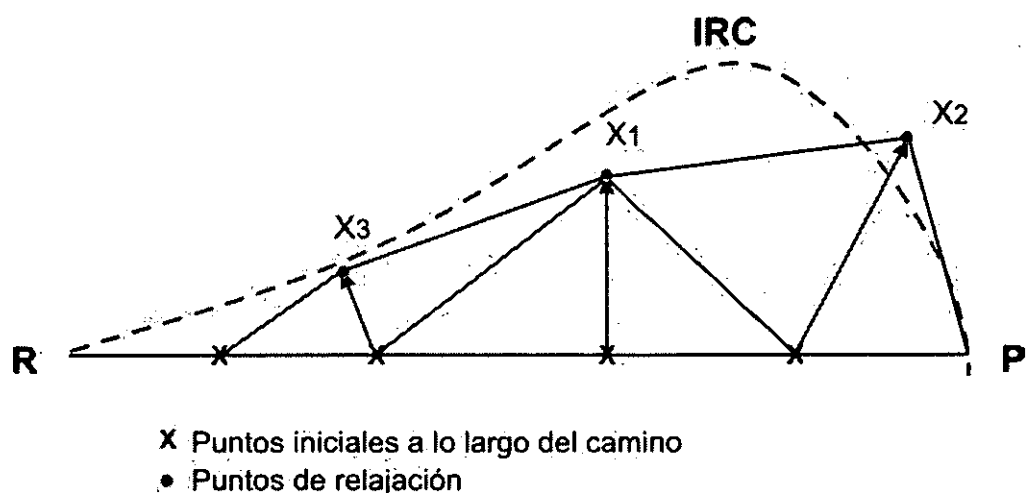


7.2.4. MÉTODO DE LA CADENA (CHAIN)

Aquí [91], se calculan inicialmente la energía de una serie de puntos colocados a intervalos regulares (con una d_{\max} de separación), a lo largo de una coordenada de reacción apropiada. Esta puede ser una línea recta o involucrar una geometría intermedia para guiar la búsqueda en una cierta dirección. El punto de mayor energía se relaja por un paso de tamaño máximo d_{\max} a lo largo de la dirección definida por la componente del gradiente ortogonal a la línea entre los dos puntos vecinos. El proceso se repite con el nuevo punto más alto en energía hasta que el gradiente se hace tangencial al camino, ver Figura II.7.5. Cuando esto ocurre, el punto de mayor energía actual no puede relajarse más y dicho punto se mueve a un máximo a lo largo del camino.



Figura II.7.5. Ilustración del método “chain”. Los puntos iniciales a lo largo del camino se denotan por x, y los puntos de relajación por •.



La denominada minimización LUP (“Locally Updated Planes”) es parecida al método de la cadena, pero la relajación se hace en el hiperplano perpendicular a la coordenada de reacción, en lugar de a lo largo de la línea definida por el gradiente.

El método CPR (“Conjugate Peak Refinement”) puede considerarse como una versión dinámica del método de la cadena, donde los puntos se añaden o eliminan basándose en una secuencia de maximizaciones a lo largo de segmentos rectos y de minimización a lo largo de direcciones conjugadas.

7.2.5. MÉTODO DEL “SELF PENALTY WALK” (SPW)

En este caso [92], el camino de reacción se aproxima por una minimización de la energía media a lo largo del camino, dado como una integral de línea entre las geometrías de reactivos y productos.

$$\mathbf{S}(\mathbf{R}, \mathbf{P}) = \frac{1}{L} \int_{\mathbf{R}}^{\mathbf{P}} \mathbf{E}(\mathbf{x}) d\mathbf{l}(\mathbf{x}) \quad (180)$$

donde $d\mathbf{l}(\mathbf{x})$ es el elemento de línea que pertenece al camino de reacción, el cual tiene una longitud total de L . La integral normalmente se sustituye en la práctica por un sumatorio. Para prevenir que todos los puntos estén acumulados cerca de los mínimos (reactivos y productos) se imponen restricciones para mantener las distancias entre puntos vecinos cercanos a la distancia media. Además, se añaden términos de repulsión entre todos los puntos para evitar que el camino de reacción forme bucles. La función resultante $T(\mathbf{R}, \mathbf{P})$, ver ecuación, puede minimizarse con cualquier método. $T(\mathbf{R}, \mathbf{P})$ tiene la forma,

$$T(\mathbf{R}, \mathbf{P}) = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^M \mathbf{E}(\mathbf{x}_i) \Delta l_i + \gamma \sum_{i=0}^M (\mathbf{d}_{i,i+1} - \bar{\mathbf{d}})^2 + \rho \sum_{i \geq j+1}^{M+1} e^{\frac{-\mathbf{d}_{ij}}{\lambda \bar{\mathbf{d}}}} \quad (181)$$

donde $\mathbf{d}_{ij} = |\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|$, $\bar{\mathbf{d}} = \left(\frac{1}{M+1} \sum_{i=0}^M \mathbf{d}_{i,i+1}^2 \right)^{\frac{1}{2}}$ y γ , ρ y λ son parámetros constantes.

7.2.6. MINIMIZACIONES DE LA NORMA DEL GRADIENTE

Como los ET's son puntos donde el gradiente es cero, pueden localizarse, en principio, minimizando la norma del gradiente. Esta no es una buena aproximación porque hay muchos puntos donde la norma del gradiente tiene un mínimo sin ser cero, y porque todos los puntos estacionarios tienen norma del gradiente igual a cero.

7.2.7. MÉTODO DE NEWTON-RAPHSON

Suficientemente cerca del ET (lo que significa que el Hessiano tenga un sólo valor propio negativo y que el vector propio lleve la dirección correcta a lo largo de la coordenada de reacción), la fórmula NR estándar localizará el ET rápidamente. Cerca del punto de silla de primer orden los pasos NR maximizan la energía en una dirección (a lo largo del vector propio del Hessiano) y minimizan la energía a lo largo del resto de direcciones.

Los métodos NR pueden combinarse con procedimientos de extrapolación, de los cuales, el más conocido es el "Geometry Direct Inversion in the Iterative Subspace, GDIIS" [93], donde los pasos NR no se toman de la última geometría, sino de un punto interpolado con su correspondiente gradiente interpolado.

Contrariamente a las minimizaciones, las optimizaciones de ET no pueden comenzar con una matriz diagonal. La búsqueda de ET's con NR requiere la definición de una dirección a lo largo de la energía máxima (vector de reacción). Es decir, es preferible que el Hessiano de partida tenga un valor propio negativo. Normalmente el Hessiano necesita ser calculado explícitamente en el primer paso, y se va actualizando en los siguientes. Si la geometría cambia sustancialmente durante la optimización, es necesario recalcular el Hessiano en ciertos intervalos. La elección de un buen conjunto de coordenadas es más crítica en la optimización de ET's que en una minimización. Un mal conjunto de coordenadas disminuye el radio de convergencia forzando al usuario a generar un punto de partida muy cercano al ET.

La simetría puede facilitar la localización de los ET's. Para algunas reacciones, especialmente en las que R y P son iguales, el ET tendrá una simetría distinta. El vector de reacción pertenecerá a una representación no totalmente simétrica de grupo puntual.

7.2.8. MÉTODOS DE GRADIENTE EXTREMO (EXTREMAL GRADIENT, GE)

Como no hay métodos que nos garanticen la localización de todos los ET's, es imposible probar que un ET no existe. La dificultad de encontrar un ET que conecta dos mínimos puede deberse simplemente a no poder generar una buena estructura de partida para los métodos NR o a la no convergencia a un ET que conecte los mínimos de interés en los métodos de interpolación.

Un método alternativo para localizar los puntos estacionarios está basado en el seguimiento de caminos de gradiente extremo, GE [94]. Un GE es una curva monodimensional formada por puntos donde la derivada de la norma del gradiente es cero, sujeta a la restricción de que la energía sea constante. Esto es lo mismo que decir que el gradiente es un vector propio del Hessiano.

$$\frac{\partial |\mathbf{g}|}{\partial \mathbf{x}} = 0, \mathbf{E} = \text{cte} \Leftrightarrow \mathcal{H} \mathbf{g} = \epsilon \mathbf{g} \quad (182)$$

En un punto estacionario hay curvas GE en todas las direcciones de los valores propios del Hessiano. Trazando los GE es posible localizar muchos de los puntos estacionarios sobre una superficie. Este método localiza todo tipo de estados estacionarios, no sólo mínimos y ET's, sino también puntos de silla de mayor orden.

7.3. LOCALIZACIÓN DE MÍNIMOS GLOBALES Y MUESTREOS CONFORMACIONALES

Considerando que el número de mínimos crece exponencialmente con el número de variables, el problema de la optimización global es muy difícil para una función multidimensional. Si los grados de libertad exceden de 10-12, es imposible una búsqueda sistemática. Ésta sólo es posible para moléculas

pequeñas. Para las grandes normalmente se usan los métodos estocástico y de Montecarlo, Dinámica Molecular, "Simulated Annealing", Algoritmos genéticos, métodos de Difusión y métodos de Distancias Geométricas.

Ninguno de estos métodos garantiza encontrar el mínimo global, pero generan habitualmente uno local muy próximo en energía al global (aunque no tiene porqué estarlo en estructura). Por su relación con el presente trabajo consideramos aquí los métodos estocástico y de Montecarlo y el "simulated annealing".

7.3.1. MÉTODOS ESTOCÁSTICO Y DE MONTECARLO

El naturalista francés G.-L. Leclerc de Bufón (1707-1786) fue el precursor de este método, en el que se usa el azar para conseguir informaciones difíciles de obtener mediante otros procedimientos. El método fue así bautizado por su analogía con los juegos de ruleta de los casinos, el más célebre de los cuales es el de Montecarlo en Mónaco. La técnica de Montecarlo (MC) es un formalismo probabilístico para generar números con una distribución de probabilidad prefijada y que simulen los resultados de una variable física.

La importancia del método se basa en varios hechos [95]:

- 1.- La existencia de problemas numéricos de muy difícil solución por métodos exclusivamente analíticos.
- 2.- El desarrollo de las aplicaciones de los ordenadores, que permite que los experimentos no tengan que realizarse físicamente, sino mediante simulaciones involucrando números aleatorios.
- 3.- Las aplicaciones posibles, como las ecuaciones diferenciales de Laplace y de Schrödinger, integrales, matrices, distribuciones de Student, etc.
- 4.- Es un algoritmo de estructura muy sencilla

El método se aplica en problemas en los que se necesita una exactitud en los resultados del 5-10% (intervalo de confianza del 95-97,5%). El proceso comienza con una geometría dada normalmente con un mínimo local, y las nuevas configuraciones se generan dando un 'golpe' aleatorio a uno o más átomos[96].

En los métodos de Montecarlo la nueva geometría se acepta como punto de partida para el siguiente paso perturbado si su energía es menor que la de la geometría anterior. En caso contrario, se calcula el factor de Boltzmann $\exp(-\Delta E/RT)$ y se compara con un número aleatorio entre 0 y 1. Si $\exp(-\Delta E/RT)$ es menor que ese número, se acepta la nueva geometría. Si no es así, el siguiente paso se realiza con la geometría anterior. Esto genera una secuencia de configuraciones en las que las geometrías se seleccionan para su minimización. Hay que tener en cuenta que el tamaño del paso debe ser pequeño (este método de cálculo es lo que se conoce con el nombre de 'algoritmo de Metrópolis'[97]). El método de Montecarlo no garantiza que se encuentre el mínimo, sino más bien, uno cercano a la solución óptima. La eficiencia del algoritmo se debe a que el algoritmo explora el espacio más concienzudamente que otros [98].

En los métodos estocásticos, el 'golpe' aleatorio es mayor, y la minimización estándar comienza con la geometría perturbada. Esto puede producir, o no, un nuevo mínimo. Se genera una nueva geometría perturbada y se minimiza. Existen variaciones del proceso:

- 1.- Es importante la longitud del paso de perturbación. Un pequeño golpe siempre hace que se vuelva a la geometría del mínimo de partida. Un gran golpe puede provocar estructuras de alta energía, que minimizan a mínimos locales de alta energía.
- 2.- El paso de perturbación puede hacerse directamente en coordenadas cartesianas, o en un conjunto seleccionado de coordenadas internas, como los ángulos torsionales. Lo malo de usar coordenadas cartesianas es que las geometrías perturbadas son de alta energía, porque dos o más átomos se mueven juntos en el golpe.

3.- El paso perturbado puede tomarse del último mínimo o de estructuras de mínimos anteriores.

7.3.2. SIMULATED ANNEALING (SA)

Proceso que consiste en 'hervir' el sistema a alta temperatura y bajar luego esa temperatura en pequeñas etapas hasta que el sistema se 'congela' y no ocurren cambios [99]. En cada medida la simulación debe ser lo suficientemente larga como para medir las propiedades. En su forma original [99], este método hace uso del algoritmo de Metrópolis [97] para generar una cadena de Markov [100] en la superficie de energía potencial a cada temperatura dada. Esta cadena de Markov corresponde a una secuencia de geometrías donde cada una de ellas se ha obtenido a partir de la anterior.

Debido a su sencillez de implementación, así como a los buenos resultados que producía, el SA experimentó un gran auge en la década de 1980. El procedimiento está basado en una búsqueda local en donde todo movimiento de mejora es aceptado y se permiten movimientos de no mejora de acuerdo con una probabilidad dada por una distribución de Boltzmann. El método tiene la habilidad de salir de óptimos locales al aceptar movimientos de no mejora en los estados intermedios. Al final del proceso, éstos son tan poco probables que no se producen, con lo que, si no hay movimientos de mejora, el algoritmo finaliza. En principio, el SA sirve para localizar el mínimo global (o uno próximo a él).

El SA puede modificarse para realizar muestreos de la hipersuperficie de energía potencial, localizando geometrías de energía mínima [101]. La estrategia puede dividirse en tres partes:

- 1.- Simulated annealing: se genera una secuencia de geometrías a lo largo del proceso de enfriado. Entre las geometrías se aplica un proceso de "clustering" y se generan candidatos a los mínimos locales. Los mínimos no se localizan de forma precisa en este paso.

2.- Filtrado: se define una “distancia” entre estructuras que tenga en cuenta la invariancia de traslación/ rotación/ reflexión de la molécula y se tienen en cuenta todas las permutaciones posibles de núcleos idénticos. Estructuras equivalentes se consideran una sola vez. Así, disminuye el número de geometrías en el análisis.

3.- Relajación: las estructuras restantes tras el filtrado se relajan, obteniéndose los mínimos correspondientes. Los puntos mínimos se recogen y filtran dinámicamente produciendo el conjunto final de mínimos.

7.4. MÉTODO DE LA COORDENADA DE REACCIÓN INTRÍNSECA (“INTRINSIC REACTION COORDINATE, IRC”)

Desde el punto de vista químico, tiene interés la obtención del camino sobre la hipersuperficie de potencial que conecta reactivos con productos, pasando por el estado de transición. Este camino y la variación de las estructuras moleculares sobre él, nos indican cómo se produce la reacción. Sobre esta hipersuperficie hay muchas formas posibles de moverse, dependiendo de la energía de cada molécula. Un método riguroso para hallar los ET's, requiere la determinación del camino de energía mínima (“Minimum Energy Path”, MEP) de los ET's que conectan los mínimos correspondientes a los reactivos y los productos. Si el MEP se localiza en coordenadas ponderadas por masa se denomina Coordenada de Reacción Intrínseca (IRC) [102, 5a, 87b]. El IRC es el camino seguido por los átomos en un sistema asumiendo que la energía cinética se pierde completamente en cada punto, por lo que la energía total es la energía potencial del sistema. Una gráfica IRC tiene dos ejes: energía potencial y coordenada de reacción. La energía potencial tiene un significado obvio, pero el significado de la coordenada de reacción no es obvio.

Las direcciones iniciales hacia los mínimos (reactivos y productos) pueden obtenerse directamente del vector propio que corresponde a la frecuencia imaginaria del estado de transición (vector de transición) puesto que en el ET la dirección del camino IRC coincide con la del vector de transición. Este camino es importante en estudios dinámicos, pues los núcleos normalmente están cercad del IRC, y el modelo para la superficie de reacción se construye expandiendo la energía a segundo orden (por ejemplo, alrededor de los puntos del IRC).

El IRC se define como:

$$\frac{dx}{ds} = -\frac{g}{|g|} = v \quad (183)$$

donde x representa las coordenadas ponderadas por masa, s la longitud del camino y v el valor negativo del gradiente normalizado, y es tangente al camino de reacción (porque es la derivada de las coordenadas de los átomos con respecto a la coordenada de reacción).

Para integrar esta ecuación se puede usar el método de Euler. Se llama método de Euler al método numérico consistente en ir incrementando paso a paso la variable independiente y hallando la siguiente imagen usando el vector v . Matemáticamente corresponde a una expansión en serie de Taylor truncada en el término lineal. El problema del método de Euler es que tiene dos defectos esenciales: la precisión es pequeña y los errores crecen sistemáticamente. Los pasos alrededor del camino deben ser pequeños para una mejor aproximación al IRC.

También se pueden usar métodos más sofisticados, como el Runge-Kutta, RK (este procedimiento de Runge-Kutta se puede programar fácilmente, y además se emplea mucho en la práctica, debido a la precisión relativamente elevada de la solución aproximada de la ecuación diferencial) o el RK de segundo orden, RK2 (refinamiento más sencillo del método de Euler). Otro de

los métodos es el desarrollado por Gonzáles y Schegel, GS [5a, 87], que es el algoritmo usado actualmente para los métodos IRC.

El procedimiento para un cálculo IRC es:

- 1.- Optimizar el estado de transición inicial.
- 2.- Hacer un cálculo de frecuencias en el estado de transición optimizado para: comprobar que es efectivamente el estado de transición y generar los datos de constantes de fuerza necesarios para el cálculo.
- 3.- Hacer el cálculo IRC. Esto permite verificar si el estado de transición corresponde a la reacción al examinar el resto de estructuras (mínimos locales).

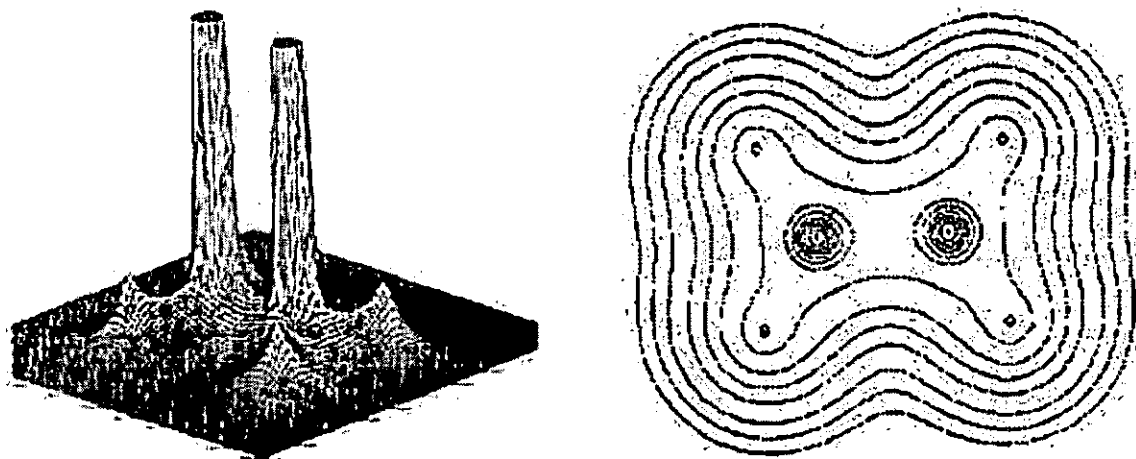
8. TEORÍA DE ÁTOMOS EN MOLÉCULAS (ATOMS IN MOLECULES, AIM)

La hipótesis de la estructura molecular (que la molécula es una colección de átomos unidos por una red de enlaces), no resuelve los mecanismos cuánticos, ni la física que gobierna los movimientos de electrones y núcleos. Pero R. Feynman y J. Schwinger [103], le dieron una reformulación física que permitía resolver la cuestión de: “¿qué es un átomo en una molécula y cómo predecir sus propiedades?”. Esta reformulación aplicada a la topología observada en el espacio real de la distribución de carga electrónica produce un particionamiento único de cualquier sistema en conjuntos de regiones espaciales delimitadas. La forma y las propiedades de los grupos así definidos recuperan fielmente las características de los átomos y grupos funcionales de la química. Estableciendo esta asociación, la hipótesis de la estructura molecular se libera de restricciones empíricas, y la mecánica cuántica se incorpora en la teoría resultante: una teoría de átomos en moléculas y cristales.

8.1. ÁTOMOS

La materia está compuesta de átomos. Esto es consecuencia de la manera en que los electrones se distribuyen en el espacio debido al campo atractivo ejercido por los núcleos. Estos actúan como puntos atractores inmersos en una nube de carga negativa: la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, que describe la forma en que la carga electrónica se distribuye en el espacio. Dicha densidad electrónica puede obtenerse a partir de la función de onda, integrando sobre las coordenadas de todos los electrones excepto de uno. $\rho(\mathbf{r})$ existe en el espacio real tridimensional y puede medirse por difracción de Rayos X, difusión Compton, difracción de electrones, difracción mixta de neutrones y electrones, etc. La Figura II.8.1 ilustra con la molécula de eteno la manera en que la carga electrónica se distribuye en el espacio. La densidad electrónica en el plano contiene 2C y 4H de la molécula de eteno ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$).

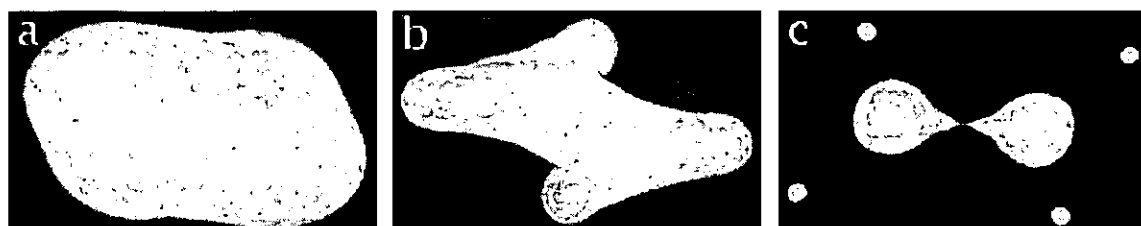
Figura II.8.1. Distribución de la carga electrónica en el espacio. La densidad electrónica en el plano contiene 2C y 4H de la molécula de eteno ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$).



La morfología grosera de $\rho(\mathbf{r})$ se puede conocer disponiendo de funciones moleculares aproximadas y se encuentra fuertemente determinada por la posición de los núcleos del sistema, que generan la interacción más intensa de cuantas son sentidas por los electrones. Así, la densidad electrónica

es máxima en la posición de cada núcleo y decae rápidamente fuera de estas posiciones. En tres dimensiones, la nube de carga negativa es más densa cerca de las posiciones nucleares, y se hace más difusa al alejarse de los centros nucleares de atracción. El aspecto grosero de una densidad molecular es siempre el mismo: grandes cúspides en los núcleos y un comportamiento exponencialmente decreciente (en la inmensa mayoría de los casos) en todas direcciones. $\rho(\mathbf{r})$ no es un verdadero campo diferenciable, porque los núcleos son cúspides, y no puntos críticos [104]. Podemos ver este fenómeno en la Figura II.8.2.,

Figura II.8.2. Densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, del eteno dependiendo de la distancia interatómica, en u.a.



Densidad electrónica del eteno para valores, en unidades atómicas, de:
A. 0,002; **B.** 0,20; **C.** 0,36

Los núcleos de eteno van separándose gradualmente

Para abordar un estudio físico sobre las propiedades de la densidad electrónica debe considerarse la propia $\rho(\mathbf{r})$ y el campo obtenido siguiendo las trayectorias trazadas por el vector gradiente de $\rho(\mathbf{r})$. Este vector siempre apunta en la dirección de mayor $\rho(\mathbf{r})$. Pueden hacerse pasos infinitesimales, ϵ , en esa dirección y recalcularse el gradiente para obtener una nueva dirección. Continuando por repetición este proceso, puede trazarse la trayectoria de $\nabla\rho(\mathbf{r})$. En el límite $\epsilon \rightarrow 0$, este camino se convierte en continuo y coincide con el verdadero camino del gradiente. El conjunto de caminos de gradiente define el campo del vector gradiente. La Figura II.8.3 indica cómo es posible establecer las ecuaciones diferenciales que describen los caminos de gradiente. Si l representa la longitud de camino, \mathbf{r} es el vector posición de un punto arbitrario

sobre el camino del gradiente y $|\nabla p|$ es la magnitud del vector gradiente, entonces la siguiente ecuación define el camino del gradiente:

$$\frac{dr}{dl} = \lim_{\Delta l \rightarrow 0} \frac{r(l+\Delta l) - r(l)}{\Delta l} = \frac{\nabla p}{|\nabla p|} \quad (184)$$

Figura II.8.3. Tangente al camino del gradiente visto como un mínimo.

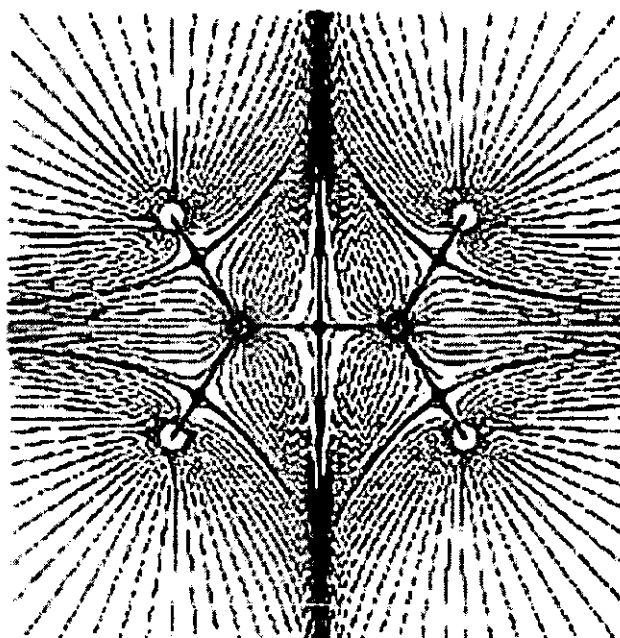


El gradiente siempre apunta en la dirección del incremento de $p(r)$. Esto hace que los caminos de gradiente tengan un principio y un final. Está claro por tanto que el campo gradiente es un campo vectorial. Además, los caminos de gradiente son perpendiculares a superficies de $p(r)=cte$ (excepto cuando $p(r)=0$). Otra interesante propiedad del gradiente es que si $\nabla p(r) \neq 0$ en un punto cualquiera, sólo hay un camino que pase por ese punto. Es decir, los caminos de gradiente no se cortan [104].

Como ejemplo, consideremos el mapa del campo vectorial gradiente en el plano de la molécula de eteno, ver Figura II.8.4. Lo primero que vemos es que los núcleos actúan como atractores de caminos de gradiente y por lo tanto sólo muestran convergencia de dichos caminos. No hay caminos que partan de ellos. Considerando el conjunto de caminos de gradiente que confluyen en cada núcleo la molécula queda dividida en secciones, en el eteno son seis, ver Figura II.8.4. La zona del espacio atravesada por los caminos de gradiente

hasta confluir en un núcleo define la cuenca atómica. Se define el átomo topológico como el conjunto de la cuenca atómica con su núcleo asociado.

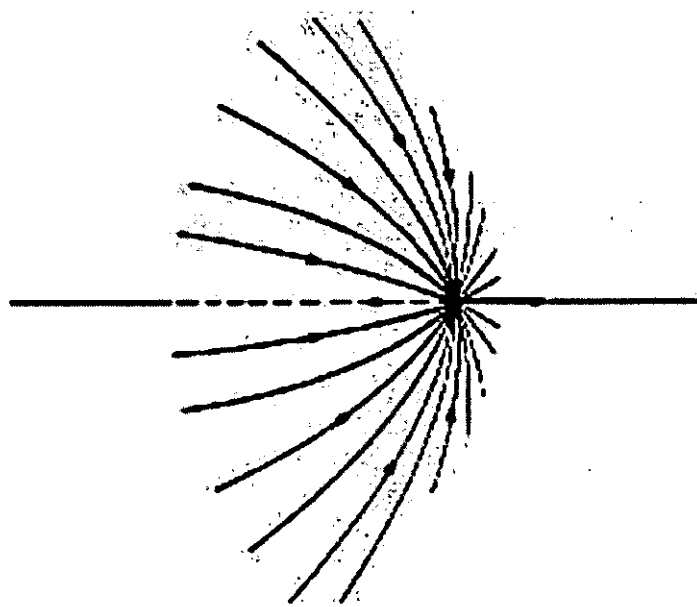
Figura II.8.4. En esta Figura vemos $\rho(r)$ con los enlaces que definen el grafo molecular y las trayectorias que marcan la intersección de las superficies interatómicas con el plano que define los enlaces de las 'partes' atómicas. Se trata de la topología del eteno.



8.2. ENLACE

Hay puntos donde la primera derivada de $\rho(r)$ se anula, definiendo puntos estacionarios sobre $\rho(r)$: máximos, mínimos y puntos de silla. Cada punto estacionario tiene asociado un punto en el espacio denominado punto crítico [104]. La estructura de la densidad de carga se hace más evidente a través del estudio del campo vectorial gradiente, como se ve en la Figura II.8.5. El campo vectorial se representa por líneas de fuerza. Los puntos negros son los **puntos críticos**, donde el campo $\nabla\rho(r)$ desaparece.

Figura II.8.5. Representación de las trayectorias del campo vectorial gradiente que se originan en puntos críticos, confluyendo en estos últimos.

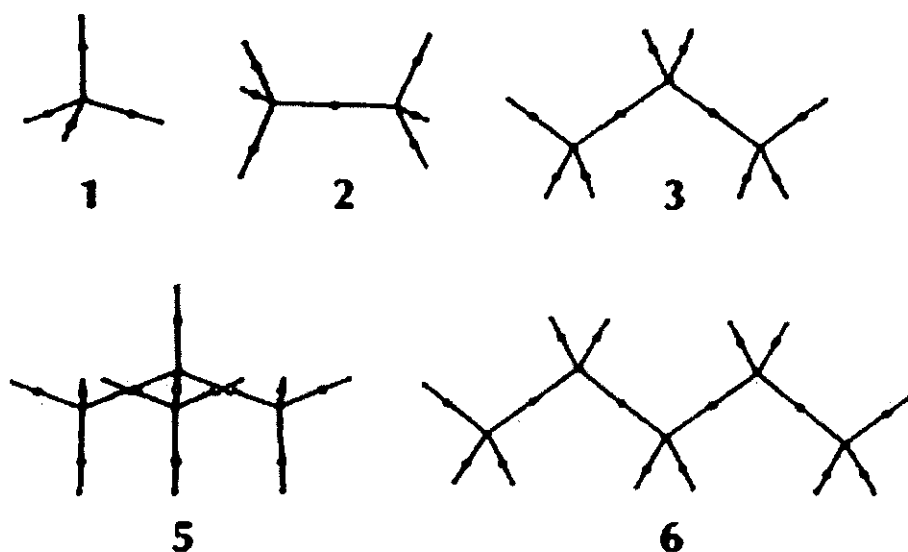


Como veremos en el apartado siguiente, estos puntos críticos son puntos de silla en $\rho(\mathbf{r})$. Estos puntos se denominan puntos críticos de enlace y las trayectorias que a través de ellos vinculan a los dos núcleos que las reciben definen la llamada **línea de interacción atómica** [104], ver Figura II.8.5. Sobre la línea de interacción atómica $\rho(\mathbf{r})$ es máxima con respecto a cualquier otra línea vecina. Para cada uno de estos puntos críticos existe un conjunto de caminos de gradiente que confluyen en ellos desde el infinito. La Figura II.8.5. muestra que estos caminos definen una superficie que delimita las cuencas atómicas de los núcleos en los que confluyen los caminos de gradiente originados en los puntos críticos. Esta superficie se denomina **superficie interatómica** [104]. Todo par de átomos enlazados exhibe una línea de interacción atómica, pero no toda línea de interacción atómica implica un enlace. Para ello es necesario que las fuerzas sobre los núcleos sean cero, es decir, que estemos en una posición de equilibrio [104]. En una geometría de equilibrio, la línea de máxima densidad se llama **camino de enlace**. El conjunto de todos los caminos de enlace para una molécula dada define el grafo

molecular. Este grafo muestra la conectividad para una molécula, tal y como la predice la mecánica cuántica.

La Figura II.8.6. muestra los grafos moleculares, determinados por la densidad electrónica, de varios hidrocarburos. Los puntos críticos de enlace, (desde donde las trayectorias definen el camino de enlace asignado) están denotados por puntos (•). Los caminos de enlace tienen la peculiaridad de que pueden curvarse si las moléculas son deficientes en electrones o están muy tensionadas [104].

Figura II.8.6. Grafos moleculares de hidrocarburos. Los puntos críticos de enlace se denotan con puntos (•).



Los grafos moleculares están sujetos a cambios discontinuos y abruptos si los núcleos se desplazan hacia configuraciones críticas. Cuando esto ocurre, pueden formarse o romperse enlaces y cambiar unas estructuras en otras.

8.3. CLASIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS

La laplaciana se define como:

$$\nabla \rho^2 = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \quad (185)$$

siendo, por tanto, la suma de los elementos diagonales del Hessiano. Definamos como **w** el rango del Hessiano (número de valores propios distintos de cero) y como **σ** la suma de los signos de los valores propios, su firma. Así, los puntos críticos se definen por la pareja (**w,σ**), y para rango tres pueden tener los siguientes valores y significados:

(3, -3): todas las curvaturas son negativas y **p(r)** es un máximo. Define un punto atractor en el campo de gradiente de la distribución de carga normalmente asociado a un **núcleo**.

(3, -1): dos curvaturas son negativas y **p(r)** es un máximo en el plano definido por los ejes correspondientes. **p(r)** es un mínimo a lo largo del tercer eje que es perpendicular a este plano. Esto define un **punto crítico de enlace**. Las trayectorias asociadas con este punto definen una superficie interatómica.

(3, +1): dos curvaturas son positivas y **p(r)** es un mínimo en el plano definido por sus ejes correspondientes. **p(r)** es un máximo a lo largo del tercer eje que es perpendicular a este plano. Esto define un **punto crítico de anillo**, el cual está delimitado por líneas de enlace.

(3, +3): todas las curvaturas son positivas y **p(r)** es un mínimo local. Esto define un **punto crítico de caja** y los caminos de gradiente sólo pueden originarse en él, pero no terminar.

Al conjunto de puntos cuyas líneas de campo acaban en un determinado punto crítico, PC, se le denomina cuenca de atracción del PC. El conjunto de puntos cuyas líneas de campo nacen en un determinado PC se denomina cuenca de repulsión del PC [104]. El número y tipo de puntos críticos que pueden coexistir en un sistema con un número finito de núcleos, lo da la relación de Poincaré-Hopf [105]:

$$1=n-b+r-c \quad (186)$$

donde: **n** es el número de núcleos, **b** el número de puntos críticos de enlace, **r** el número de puntos críticos de anillo y **c** el de puntos crítico de caja. Un ejemplo con el benceno (12 núcleos, 12 enlaces, 1 anillo y ninguna caja): $1=12-12+1-0$.

8.3.1. PROPIEDADES EN LOS PCs

Como la existencia de un enlace implica que la densidad de carga se acumula en las cercanías del eje internuclear, el valor de la densidad en el punto crítico de enlace puede utilizarse como valor característico (unívoco en cada caso), de la acumulación de carga que acompaña a dicho enlace. El estudio comparativo de un conjunto de propiedades calculadas en los diversos tipos de PCs para una colección de moléculas genera un enorme número de índices. Muchos de ellos están relacionados con varias propiedades físicas y químicas de los sistemas, como son la electronegatividad, la dureza, la basicidad, los caracteres electrófilo y nucleófilo, etc. [104]. Consideremos algunas propiedades de interés vinculadas a los puntos críticos de enlace.

DENSIDAD EN EL PUNTO CRÍTICO DE ENLACE: Como no es nada sencillo comparar los valores de $\rho(\mathbf{r})$ para distintas parejas de átomos, lo que se hace es comparar los valores de $\rho(\mathbf{r})$ para conjuntos de moléculas que comparten una misma pareja de átomos enlazados. La Tabla II.8.1 muestra algunos

valores de $\rho(r)$ en el punto crítico de enlace, $\rho_b(r)$, en algunos sistemas moleculares.

Tabla II.8.1. Datos comparativos (en u.a.) de distintas moléculas calculados a nivel B3LYP/6-311+G(2d, 2p)//HF/6-31(d).

Molécula	R_e	$r_b(H)$	ρ_b
HH	1,3792	0,6896	0,2700
HLi	3,0908	1,7234	0,0379
HBe	2,5469	1,4545	0,0952
HB	2,3163	1,2790	0,1916
HC	2,0941	0,7112	0,2807
HN	1,9347	0,5315	0,3360
HO	1,8111	0,3802	0,3717
HF	1,7211	0,2848	0,3801
HNa	3,6176	1,7091	0,0321
HMg	3,3043	1,6195	0,0500
HAi	3,1222	1,5896	0,0758
HSi	2,8634	1,4566	0,1171
HP	2,6655	1,3110	0,1670
HS	2,5134	0,9044	0,2175
HCl	2,3928	0,7071	0,2490

La Tabla II.8.1 permite extraer varias conclusiones:

Los valores de ρ_b en LiH, BeH, NaH y BeH son pequeños, lo que indica un enlace iónico.

La densidad de enlace aumenta al avanzar en un período.

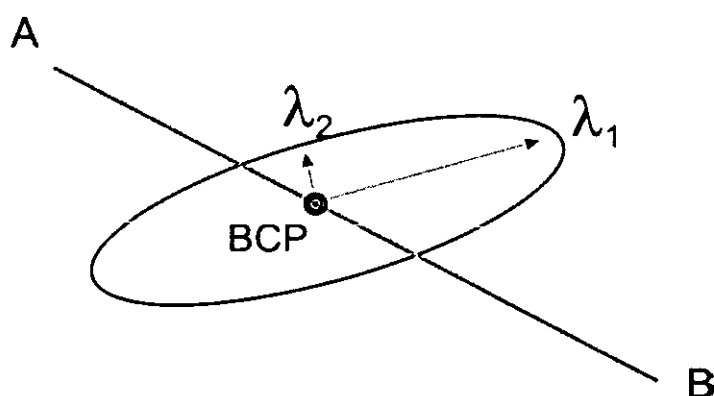
Las relaciones $nb-\rho_b$ son diferentes para cada pareja de átomos. Sin embargo, si la comparación se hace entre parejas enlazadas idénticas, ρ_b puede usarse para definir un orden de enlace topológico, nb . En enlaces C-C, los valores de ρ_b para la serie etano, eteno y etino, son aproximadamente 0.249, 0.356 y 0.426 u.a. Un ajuste lineal que regenere los órdenes de enlace clásicos 1, 2 y 3, genera $nb=1.6$ para el enlace C-C en la molécula de benceno. Se ha propuesto que el concepto de orden de enlace es en realidad el de una medida escalada del valor de ρ_b .

ELIPTICIDAD. Mide la asimetría de la acumulación de carga en el punto crítico de enlace perpendicularmente a la línea de interacción atómica. Si llamamos λ_1 , λ_2 y λ_3 a las tres curvaturas principales en el punto crítico de enlace (en orden ascendente), la elipticidad se define como:

$$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (187)$$

La Figura II.8.7 muestra una ilustración del concepto de elipticidad

Figura II.8.7. Representación gráfica del concepto de elipticidad:



CARÁCTER DE LA INTERACCIÓN: Dado que la laplaciana es la suma de los tres valores propios del Hessiano, el signo de $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ en el punto crítico de enlace determina que curvatura domina en la zona de enlace. Esto se debe a que en el punto crítico de enlace, por su definición, uno de los valores propios es siempre positivo (el que define el camino de enlace) y los otros dos negativos (los que definen la superficie interatómica). Por esto, si $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) < 0$ tenemos una interacción compartida pues la interacción está concentrada en la región internuclear, y por lo tanto compartida por los dos núcleos. Este es el caso típico para enlaces covalentes. Por el contrario, si $\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) > 0$ la interacción

se dice de capas cerradas, pues la carga electrónica está concentrada sobre el camino de enlace, retrayéndose de la superficie interatómica. Este es el caso típico de interacciones con alta componente electrostática como enlaces iónicos, de hidrógeno, enlaces en complejos de van der Waals o en clusters de gases nobles.

RADIO DE ENLACE. Es la distancia desde el punto crítico de enlace hasta cada uno de los núcleos enlazados. Coincide con el radio cristalográfico de Shanon [106] y varía con la carga nuclear efectiva y la electronegatividad.

8.4. EL ÁTOMO TOPOLÓGICO ES EL ÁTOMO CUÁNTICO

El átomo definido en términos de la topología de ρ_b no es válido ni útil si sus propiedades no se predicen por la mecánica cuántica. La naturaleza fundamental de un átomo, como elemento constructor de la materia, proviene de la demostración de que las definiciones topológica y cuántica de átomo coinciden.

Un átomo puede definirse alternativamente como una región de espacio delimitado por superficies a través de las cuales el flujo del vector gradiente de ρ_b es cero [104]. Una superficie interatómica satisface la condición de 'flujo-cero':

$$\nabla \rho(r_s) \cdot n(r_s) = 0, \quad \forall \text{ punto } r_s \text{ de la superficie } s \quad (188)$$

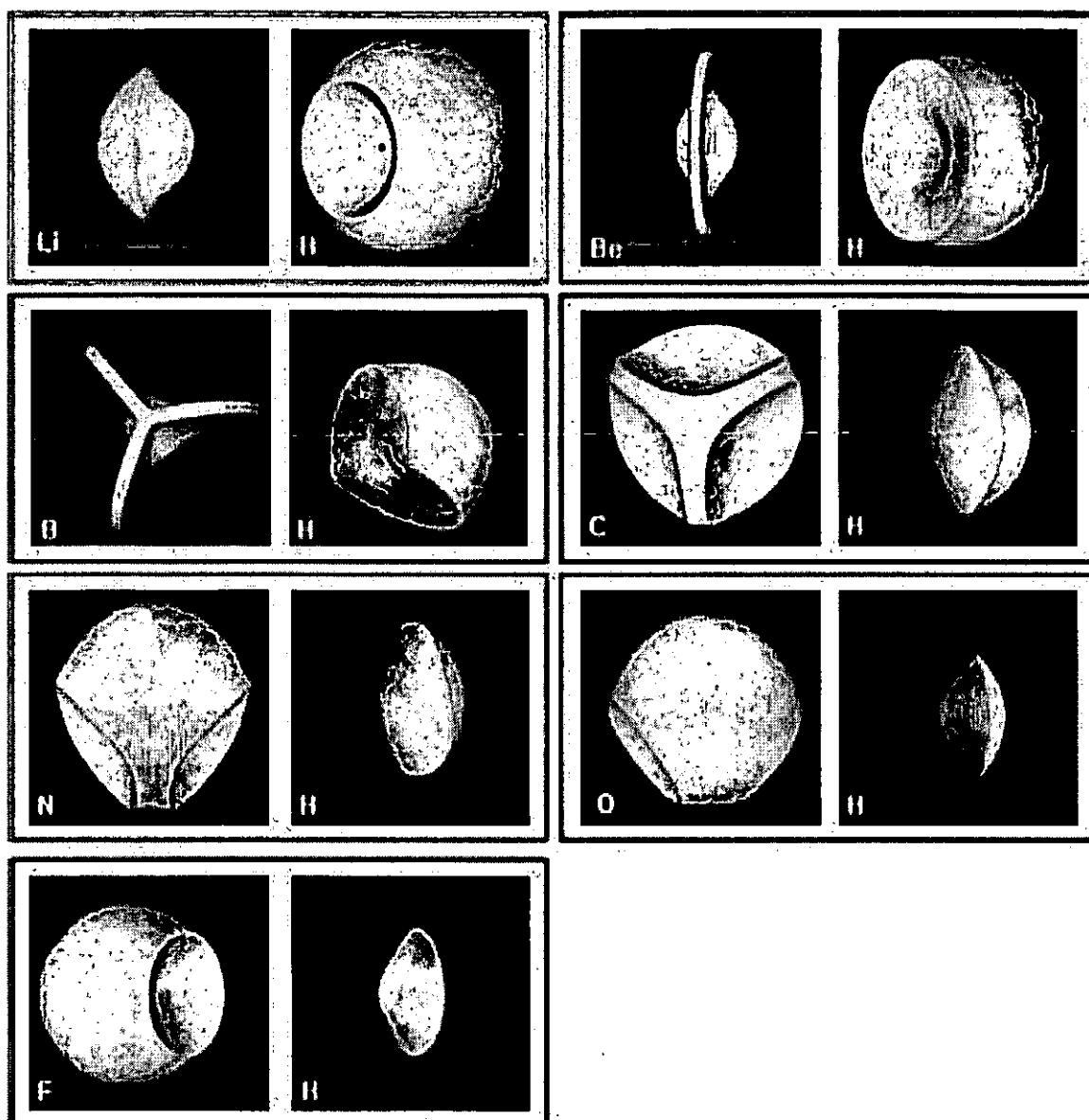
donde $n(r_s)$ es el vector unitario normal a la superficie de r_s . La superficie no es atravesada por ninguna trayectoria de $\nabla \rho_b(r)$. Un átomo, como constituyente de un sistema mayor, es en sí mismo un sistema abierto sujeto a flujos de carga y de momentos a través de su superficie limitante.

En 1950, Feynman y Schwinger, siguiendo los pasos de Dirac, desarrollaron una nueva formulación de la mecánica cuántica basada en el principio clásico de mínima acción. Sus trabajos permitieron preguntar y contestar cuestiones que no podían resolverse usando la mecánica cuántica Hamiltoniana. La generalización de Schwinger del principio de acción (su principio de acción estacionaria) permite la derivación variacional de la ecuación de Heisenberg del movimiento para cualquier observable G . El principio de Schwinger permite derivar una descripción cuántica de un sistema abierto. Así, se demuestra que sólo para un sistema abierto que satisface la ecuación (188) de flujo cero se obtiene una expresión para el cambio de acción que tiene la misma forma y contenido que para un sistema aislado. Por lo tanto, la definición de un sistema abierto a nivel atómico no es arbitraria sino que viene determinada por la propia física. Por estas razones, un sistema abierto que satisface la ecuación (188) se denomina sistema abierto propio. Desde este punto de vista los átomos topológicos coinciden con la definición química ya que:

- 1.- Son aditivos respecto a las propiedades correspondientes al sistema total.
- 2.- Son transferibles de un sistema a otro [104].

La teoría de átomos en moléculas recupera las características observadas experimentalmente y las contribuciones aditivas de grupos de todas las propiedades como: volumen, energía, polarizabilidad eléctrica y susceptibilidad magnética. Ésos son los átomos de la química. En la Figura II.8.8. podemos observar distintos átomos y grupos funcionales, como objetos que llenan el espacio: regiones unidas por la intersección de superficies interatómicas y de van der Waals. Los hidruros AH_n ($A = Li, Be, B, C, N, O, F$) muestran que cambia el tamaño del átomo de H. Por ejemplo en el HF, el H ha perdido la mitad de su densidad electrónica [104a].

Figura II.8.8. Representación de átomos y grupos funcionales, como objetos que llenan el espacio (regiones unidas por la intersección de superficies interatómicas y de van der Waals). Los hidruros AH_n ($A = Li, Be, B, C, N, O, F$) muestran que cambia el tamaño del átomo de H.



8.5. LA LAPLACIANA DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA Y LOS MODELOS DE LEWIS Y VALENCE SHELL ELECTRON PAIR REPULSION (VSEPR)

Mientras que la topología de la densidad electrónica, de $\rho(\mathbf{r})$, explica los conceptos de átomo, enlace y estructura, no proporciona ninguna indicación de que algún máximo en $\rho(\mathbf{r})$ corresponda a los pares de electrones del modelo de Lewis. Este modelo sigue en importancia a la hipótesis atómica para entender

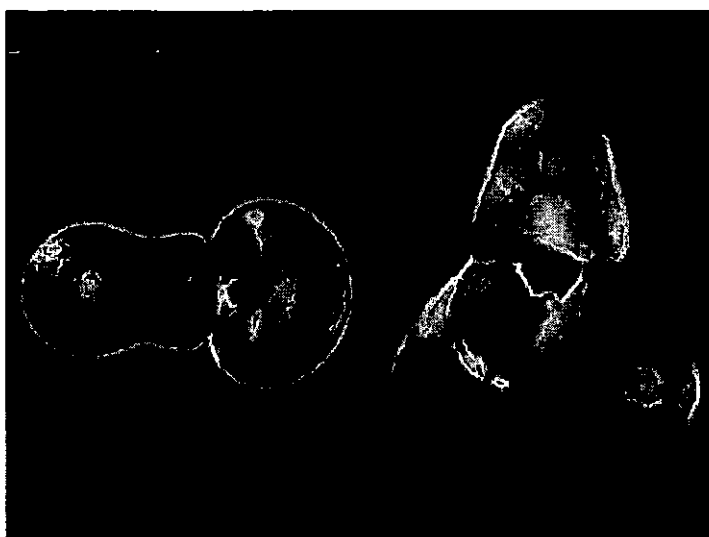
el enlace químico, la reactividad y la geometría de las moléculas. Esta última, predicha en términos de los pares de electrones localizados supuestos en el modelo VSEPR. La base física de este modelo está a un nivel de abstracción por encima de la topología visible de la densidad electrónica, observándose en la topología de la laplaciana de la densidad de carga. Esta función es la derivada escalar del campo vectorial gradiente de la densidad electrónica, $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$. La laplaciana determina dónde se la carga electrónica está localmente concentrada $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ (es una acumulación de carga con respecto a su vecindad) y dónde desconcentrada $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ (lo que se conoce como punto de fuga de carga con respecto a los alrededores) [104]. Las regiones de acumulación y fuga se relacionan con zonas de ataque nucleófilo y electrófilo, respectivamente. Las concentraciones de carga local proporcionan una indicación de los pares de electrones de los modelos de Lewis y VSEPR.

La laplaciana de la densidad electrónica recupera la estructura de capas de un átomo en función de las capas de concentración y desconcentración de carga. La esfera de concentración de carga uniforme presente en la capa de valencia de un átomo libre se distorsiona cuando hay combinación química para formar máximos y mínimos locales. El número de máximos locales en $-\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, en la capa de valencia (concentraciones locales de carga de valencia) junto con sus posiciones y sus magnitudes relativas, coinciden con el número y propiedades de los pares de electrones localizados, cuya existencia se supone en el modelo VSEPR.

El modelo de Lewis se usa también para racionalizar la reactividad química. La concentración de la carga local en las celdas de valencia, se corresponde con bases de Lewis, o nucleófilos; y las desconcentraciones de carga, con ácidos de Lewis o electrófilos. Una reacción química se corresponde con la combinación de una concentración de carga en la capa de valencia de la base, con una desconcentración de carga en la capa de valencia del ácido. La geometría para el proceso de interacción se predice con las 'protuberancias' y

'agujeros' en las distribuciones de las laplacianas, como se ve en la Figura II.8.9.

Figura II.8.9. Gráfico donde se exponen dos isosuperficies $\nabla^2\rho(\mathbf{r})=0$: CO en la figura de la izquierda y BH_3 en la de la derecha. Las superficies representan las máximas concentraciones d carga. Los átomos de C y B se ven como pequeñas esferas, y en la figura de la izquierda puede verse el orbital π^* antienlazante sobre el C [104a].



8.6. EL ENLACE DE HIDRÓGENO Y LA TEORÍA AIM

El enlace de hidrógeno puede caracterizarse perfectamente usando la teoría AIM. A tal efecto, hay una serie de criterios que se pueden aplicar [104b]. Estos son los criterios necesarios para identificar y caracterizar enlaces de hidrógeno, de los cuales los tres primeros son los más significativos:

- 1.- Una topología consistente con un enlace, esto es: un punto crítico de enlace, un camino de enlace y una superficie atómica.
- 2.- La densidad de carga en el punto crítico de enlace debe estar entre $[0,001 - 0,0035]$ u.a., valor mucho menor que para un enlace covalente.

- 3.- La laplaciana en el punto crítico de enlace de ser positiva (interacción de capas cerradas), y debe encontrarse entre los valores [0,006 – 0,130] u.a.
- 4.- Penetración mutua entre el átomo de hidrógeno y el átomo aceptor, en los términos definidos más abajo.
- 5.- Pérdida de carga en el átomo de hidrógeno.
- 6.- Desestabilización energética y disminución de la polarización dipolar en el átomo de hidrógeno.
- 7.- Disminución del volumen del átomo de hidrógeno.

Para determinar la penetración mutua es necesario definir los radios no enlazante y enlazante. El radio no enlazante, $r_0(\mathbf{A})$, se mide desde el núcleo hasta el contorno con un valor concreto de ρ que suele ser de 0,001 u.a. en cada monómero. El radio enlazante, $r_b(\mathbf{A})$, se mide en el complejo como la distancia desde el núcleo al punto crítico de enlace. La penetración se define como la diferencia entre ambos radios, $\Delta r(\mathbf{A}) = r_0(\mathbf{A}) - r_b(\mathbf{A})$.

En el enlace de hidrógeno el volumen del átomo de hidrógeno disminuye cuando se compleja, su carga se hace más positiva y su energía aumenta, en un signo de desestabilización.

9.- PROPIEDADES TERMODINÁMICAS

A partir de la descripción microscópica de un sistema molecular es posible derivar las magnitudes macroscópicas utilizadas en la termodinámica clásica. El nexo de unión es la termodinámica estadística.

9.1. TERMODINÁMICA ESTADÍSTICA

El punto central en termodinámica estadística es la función de partición, q [107]. Para una sola molécula, q queda definida como:

$$q = \sum_i \exp \frac{-\epsilon_i}{kT} \quad (189)$$

donde el sumatorio está extendido a todos los niveles de energía (traslacional, rotacional, vibracional, electrónica). Para un conjunto de N moléculas (no interaccionantes) la función de partición, Q , es:

$$Q = \frac{q^N}{N!} \quad (190)$$

A partir de la función de partición es posible derivar estadísticamente todas las funciones termodinámicas [107], por ejemplo:

$$\begin{aligned} H &= kT^2 \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + kTV \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T \\ S &= kT \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k \ln Q \\ G &= kTV \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T - kT \ln Q \end{aligned} \quad (191)$$

9.2. DETERMINACIÓN DE LAS FUNCIONES DE PARTICIÓN

El problema es que para calcular Q hacen falta todos los estados de energía. Para ello se hace uso de la separación de movimientos de Born-Oppenheimer que dice (en la forma general) que no hay interacción entre los distintos tipos de energía [6], es decir:

$$\epsilon_{\text{tot}} = \epsilon_{\text{tras}} + \epsilon_{\text{rot}} + \epsilon_{\text{vib}} + \epsilon_{\text{elec}} \quad (192)$$

y esto implica:

$$q_{\text{tot}} = q_{\text{tras}} \cdot q_{\text{rot}} \cdot q_{\text{vib}} \cdot q_{\text{elec}} \quad (193)$$

con esto, obtenemos que la entalpía y entropía pueden factorizarse como:

$$\begin{aligned} H_{\text{tot}} &= H_{\text{tras}} + H_{\text{rot}} + H_{\text{vib}} + H_{\text{elec}} \\ S_{\text{tot}} &= S_{\text{tras}} + S_{\text{rot}} + S_{\text{vib}} + S_{\text{elec}} \end{aligned} \quad (194)$$

Lo que necesitamos es poder obtener q_{tras} , q_{rot} , q_{vib} y q_{elec} . En la aproximación habitual q_{tras} se evalúa con el modelo de partícula en una caja, para q_{rot} el rotor rígido tridimensional, para q_{vib} el oscilador armónico y q_{elec} se determina con el sumatorio de estados:

$$\begin{aligned}
q_{\text{trasl}} &= \left(\frac{2\pi M kT}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} V \\
q_{\text{rot}} &= \frac{1}{\sigma_r} \left(\frac{8\pi^2 kT}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} (I_A I_B I_C)^{\frac{1}{2}} \\
q_{\text{vib}} &= \prod_{i=1}^{3N-6} \frac{\exp \frac{-h \nu_i}{2kT}}{1 - \exp \frac{-h \nu_i}{kT}}
\end{aligned}
\tag{195}$$

Respecto a la q_{elec} baste decir que los niveles de energía electrónicos están separados normalmente por diferencias de energía mucho mayores que el factor kT . Esto quiere decir que a temperaturas normales sólo el nivel fundamental está poblado y que el sumatorio de estados se limita a este término (para los superiores el factor e/kT es muy grande y la exponencial negativa de ese valor es prácticamente cero). Como la función de partición es suma de estados, si tomamos el origen de energías en el valor de la energía electrónica del nivel fundamental e/kT es cero, la exponencial vale 1 y solo quedan tantos sumandos como estados de la misma energía del fundamental tengamos. Es decir,

$$q_{\text{elec}} = g \tag{196}$$

9.3. DETERMINACIÓN DE LAS FUNCIONES TERMODINÁMICAS

Con las expresiones anteriores es posible obtener cualquier propiedad termodinámica de equilibrio a una temperatura dada [107]. Para una molécula genérica (no lineal) obtenemos:

$$\begin{aligned}
H_{\text{trasl}} &= \frac{5}{2}RT \\
H_{\text{rot}} &= \frac{3}{2}RT \\
H_{\text{vib}} &= R \sum_{i=1}^{3N-6} \left[\frac{h\nu_i}{2k} + \frac{h\nu_i}{k \cdot \left(\exp \frac{h\nu}{kT} - 1 \right)} \right] \\
H_{\text{elec}} &= 0
\end{aligned} \tag{197}$$

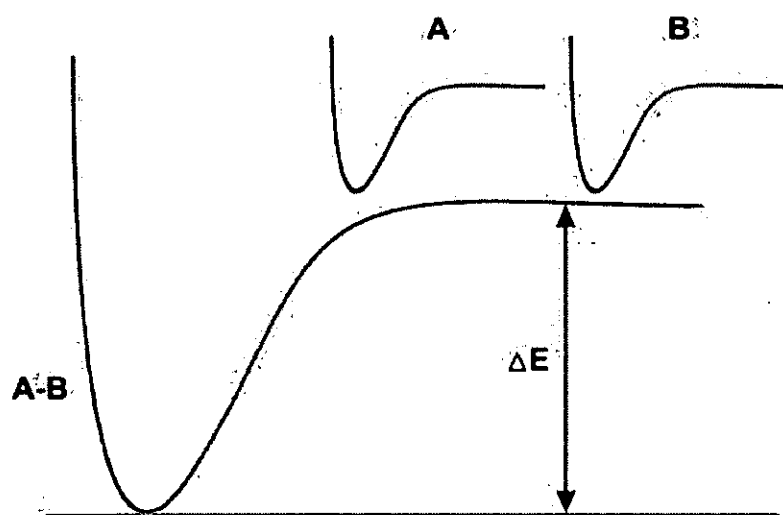
y:

$$\begin{aligned}
S_{\text{trasl}} &= \frac{5}{2}R + R \ln \left[\frac{V}{N_A} \left(\frac{2\pi M kT}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \right] \\
S_{\text{rot}} &= \frac{1}{2}R \left[3 + \ln \left(\frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 kT}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}} \sqrt{I_A I_B I_C} \right) \right] \\
S_{\text{vib}} &= R \sum_{i=1}^{3N-6} \left[\frac{k\nu_i}{kT \exp \frac{h\nu}{kT} - 1} - \ln \left(1 - \exp \frac{-h\nu}{kT} \right) \right] \\
S_{\text{elec}} &= R \ln g
\end{aligned} \tag{198}$$

Con una herramienta software capaz de resolver el problema electrónico pueden aplicarse las expresiones anteriores, pues las frecuencias armónicas se obtienen del Hessiano del potencial para el movimiento nuclear (energía total) en la geometría de equilibrio.

Un tema interesante es la determinación termoestadística de la constante de una reacción. En el caso de una disociación, la Figura II.9.1 ilustra la relación entre la energía potencial de reactivos y productos en un caso simple.

Figura II.9.1. Disociación de la molécula AB en A y B.



Para este caso, la expresión que se obtiene es [107]:

$$K = \frac{\left(\frac{q_A}{N_A}\right)\left(\frac{q_B}{N_A}\right)}{\left(\frac{q_{AB}}{N_A}\right)} \exp\left(\frac{-\Delta E}{kT}\right) \quad (199)$$

donde N_A es el número de Avogadro y ΔE corresponde a D_0 (energía de disociación desde el primer nivel vibracional) o D_e (energía de disociación desde el fondo del pozo de potencial). De forma general, para una reacción en fase gas [107]:

$$K = N_A^{-\sum \nu_i} \cdot \prod_i q_i^{\nu_i} \exp \frac{-\Delta E}{kT} \quad (200)$$

(Esto en unidades de mol para cantidad de materia y no por molécula. Si fuera en moléculas como medida de cantidad de materia no aparecería el número de Avogadro, N_A).

9.4. ESPONTANEIDAD DE PROCESOS

La condición de espontaneidad general para un proceso es que la entropía aumente. En condiciones de P y T constantes esto se transforma en la condición de $\Delta G < 0$. Por otro lado, con los métodos mecanocuánticos obtenemos energías desde el mínimo de potencial. Es incorrecto decidir la espontaneidad o preferencia de un proceso basándose en la diferencia de esas energías (ésta, a falta de la ZPE, sólo es la componente energética, entálpica). Como

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (201)$$

debemos evaluar también ΔS y no sólo la parte entrópica. En realidad no hay problema, pues podemos obtener ΔG , ΔH y ΔS en un mismo cálculo. Por ejemplo, una preferencia de protonación sobre dos centros, A y B, de una molécula debe determinarse a partir de la diferencia de las ΔG correspondientes:

$$\Delta(\Delta G) = \Delta G_B - \Delta G_A \quad (202)$$

y no a partir de la diferencia de energías totales. De hecho, si quisiéramos comparar diferencias energéticas con datos experimentales deberíamos comparar energías de punto cero (ZPE), que es la magnitud comparable con datos experimentales (una molécula real no puede contener menos energía que la correspondiente al primer nivel vibracional). Así,

$$\Delta E_0 = (E_B + ZPE_B) - (E_A + ZPE_A) \quad (203)$$

Capítulo III

ESTADO DEL PROBLEMA

1. ESTABILIDAD DE ESPECIES IÓNICAS EN CLUSTERS DE AGUA

Los equilibrios de transferencia protónica son esenciales para comprender e interpretar el comportamiento físico-químico de los compuestos ácidos en solución acuosa. Un ejemplo de ello es el paso de los fármacos ácidos o básicos a través de las membranas celulares, ya que sólo las especies neutras pueden atravesar la estructura celular lipídica. Así, la capacidad de protonación descrita por el pK_a es uno de los factores determinantes de la actividad biológica de las aminopiridinas en los canales de K^+ en las células nerviosas. Como ejemplos podemos resaltar los trabajos de Cothia [108], Mora y col. [109], Muñoz-Caro y col. [110] y Niño y col. [111].

Para modelizar teóricamente la protonación-desprotonación en disolución acuosa, debe comprenderse el mecanismo de transferencia protónica. Se han desarrollado varios trabajos experimentales y teóricos sobre la estabilización de especies iónicas en clusters de moléculas de agua, como son:

- Lee y col. [112]: Estudio de conformaciones estables de clusters de $(H_2O)_5$, y $(H_2O)_8$ donde existe alguna molécula de agua disociada en H_3O^+ y OH . Los autores consideraron los cluster de H_2O usando métodos ab-initio y DFT. Las

estructuras se optimizaron totalmente con HF, MP2 y el funcional de densidad BLYP con la base 6-31+G(d,p). Los métodos DFT, según estos autores están indicados en el estudio de los complejos enlazados con enlace de hidrógeno. Estos autores encuentran que los clusters donde alguna molécula de agua se disocia en H_3O^+ y OH^- , son de simetría C_n . A pesar de esta disociación, el número de enlaces de hidrógeno permanece inalterable, comparado con el correspondiente conformero sin disociación, D_n . La energía extra de los clusters D_n relativa a los C_n es muy pequeña. Esta energía extra se reduce cuando aumenta el tamaño del cluster.

- Lee y col. [113]: Estudio teórico de la disociación iónica de HF, HCl y H_2S en agua. Los cálculos se han hecho a los niveles ab-initio y funcional de densidad. Las optimizaciones geométricas se hicieron con HF y MP2, usando la base 6-31+G(d,p). Las frecuencias vibracionales armónicas se calcularon a los niveles de teoría HF y BLYP, determinando la naturaleza de los puntos estacionarios. Las estructuras optimizadas hidratadas, tienen una geometría parecida a los compuestos deshidratados. Existen un total de seis enlaces de hidrógeno en la estructura más estable. Los cálculos indican que la disociación ocurre con un mínimo de cuatro moléculas de agua. Este número parece ser el mínimo requerido en el cluster para que tenga lugar la disociación iónica del ácido. Las distancias O-H del ión H_3O^+ y del agua son las mismas en los tres clusters. Esto se debe a que las especies iónicas se colocan en los extremos del cluster (estructuras tipo diamante), por lo que ejercen poco efecto en los enlaces de hidrógeno.

- White y col. [114]: Estudio de la solvatación del ión Na^+ en agua mediante simulaciones de dinámica molecular (MD), complementado con datos experimentales. La celda para la simulación consiste en 53 moléculas de agua y un ión Na^+ en una caja cúbica de 11.74 Å de longitud, lo que corresponde a una densidad de 1 g/cm³. La estructura electrónica se describe con PBE-GGA (funcional de densidad que no depende de parámetros empíricos). Los autores concluyen que la primera capa de solvatación contiene $5,2 \pm 0,6$ moléculas de

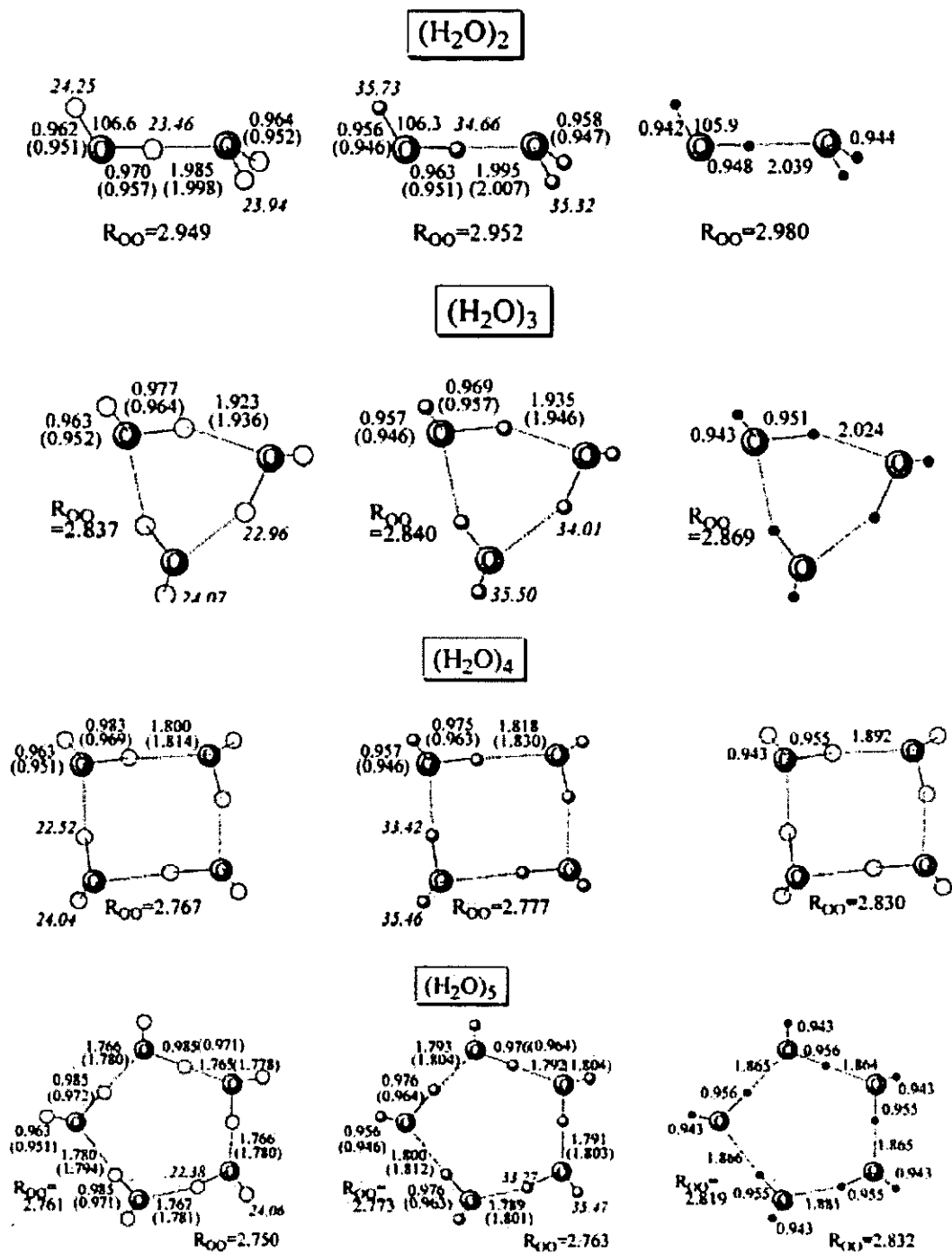
agua, y que hay un número significativo de éstas que se intercambian con las moléculas de agua de la segunda capa de solvatación. El Na^+ no influye en la orientación del cluster de agua. Ninguno de los métodos clásicos reproducen bien las distancias $\text{Na}^+\text{-O}$, los números de coordinación y los intercambios de moléculas de agua entre las esferas de solvatación. Por eso, la MD es la más indicada, aunque también podría usarse QM/MM.

- Millet y col. [115]: Estudio del mecanismo de reacción para la disociación del HCl en clusters de agua $(\text{H}_2\text{O})_n$, con $n=4$ y 5. Trabajo a nivel B3LYP/aug-cc-pVDZ. Muestran que el HCl se disocia en el pentámero, $\text{HCl-(H}_2\text{O)}_4$, tan bien como en el hexámero, $\text{HCl-(H}_2\text{O)}_5$. Las fuerzas de inducción y electrostáticas, son las que dominan el proceso.

- Conley y col. [116]: Cálculos a nivel DFT de los clusters de $\text{HBr(H}_2\text{O)}_n$, $n=1-4$. se centran sobre todo en las interacciones electrostáticas, pues la red de enlaces de hidrógeno contiene significativas interacciones dipolares. Las geometrías en equilibrio de los clusters se calcularon a los niveles B3LYP y MP2, con la base 6-311++G(d,p). Se concluye que el HBr no se disocia, hasta que está rodeado de tres, aunque preferiblemente cuatro, moléculas de agua. Creen que la disociación iónica del HBr se produce por la existencia de un campo eléctrico generado por las moléculas de agua, que es lo suficientemente fuerte como para separar el par iónico H^+ y Br^- . Las frecuencias de vibración del HBr muestran un desplazamiento hacia el rojo, aumentando su intensidad. Esto indica un debilitamiento del enlace H-Br al aumentar el número de moléculas de agua (n) en el cluster, lo que indica que las moléculas de agua no sólo estabilizan la formación de las formas ionizadas, sino que también inducen a la disociación. El agua genera un campo eléctrico que ejerce una fuerza en la molécula de ácido (HBr) causando la disociación iónica, venciendo las interacciones coulómbicas entre los iones resultantes positivo y negativo (H^+ y Br^-).

- Tachikawa y col. [117]: Estudio del efecto isotópico H/D en clusters de HF y HBr, optimizando las estructuras $\text{HF}(\text{H}_2\text{O})_n$ y $\text{HBr}(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n=4$ y 5 , usando el método de orbitales moleculares multicomponente, con el conjunto de bases 6-31G(d,p). Éste es de los pocos artículos en el que se dibujan todos los clusters de agua desde $n=2$ a 4 . Dichas estructuras han servido de base para plantear la estructura inicial de los clusters de nuestro trabajo, ver Figura III.1.1. En el caso de los clusters de HBr la disociación iónica comienza cuando $n=3$, y se produce la disociación completa cuando $n=4$. En el caso de los clusters de HF, las formas disociadas no se observan como mínimos. Es decir, es más difícil disociar al HF (al igual que al DF). Se demuestra el "efecto Ubbelohde", esto es, que los enlaces de hidrógeno son más débiles que los de deuterio. Además, la disociación de los clusters deuterados es más difícil que la de clusters hidrogenados (de agua).

Figura III.1.1. Resumen de las estructuras de los clusters de $(\text{H}_2\text{O})_n$ con $n=2-5$, calculadas con el método de orbitales moleculares multicomponente.



- Amirand y col. [118]: Estudio experimental en matrices de HX/H₂O/Ar ricas en agua, mostrando que el HCl es iónico en clusters de tres moléculas de agua, produciéndose completamente la transferencia protónica cuando el número de moléculas de agua es cuatro.

- Hurley y col. [119]: Estudio experimental usando espectroscopia de bombeo junto con espectrometría de masas para determinar el mecanismo de formación del par iónico de los estados excitados y fundamental del HBr en clusters de (H₂O)_n, con n=1-4. se encuentra que la formación del par iónico comienza cuando n=3, y con n=5 se produce la disociación completa. En clusters con n<5, la formación del par iónico puede inducirse por excitación electrónica.

-Davidson y col. [120]: Estudio de la hidratación de iones piridínicos sustituidos, en fase gas. Los autores concluyen que las energías de enlace de hidrógeno disminuyen al aumentar la basicidad del sustituyente piridínico. Esto disminuye la energía de solvatación de los iones y es responsable de la atenuación del efecto sustituyente en las piridinas básicas en disolución acuosa. Las energías de hidratación en fase gas muestran que se necesita un gran número de moléculas de agua para representar la hidratación de iones piridínicos antes de aproximar los efectos de la disolución.

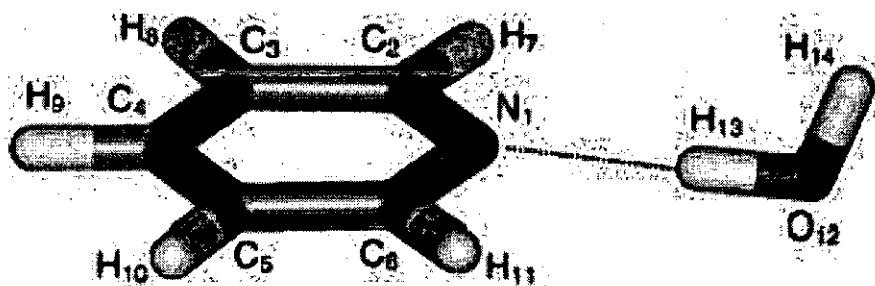
- Aue y col. [121]: Comparación cuantitativa de las basicidades en fase gas y en disolución de piridinas sustituidas. Las técnicas para la medida cuantitativa de las basicidades en fase gas dan una medida directa de los efectos de los sustituyentes. La combinación de estas técnicas con los datos de afinidad protónica en fase gas (PA) y los datos termodinámicos en disolución, permite la evaluación del efecto del disolvente. La correlación lineal entre los PA's y las entalpías de protonación acuosas ($\Delta H_{\text{prot,s}}^0$), para alquilaminas, por ejemplo,

muestra que la solvatación causa una atenuación de la basicidad en fase gas de cinco o seis veces comparada con la basicidad en disolución.

- Arnett y col. [122]: Cálculo de las entalpías de hidratación a 25 °C de una serie de iones piridínicos sustituidos en agua, examinando los efectos de los sustituyentes en términos de enlaces de hidrógeno. Los autores concluyen que, como Taft había ya indicado, no hay una relación general entre efectos en la estructura considerando equilibrios de transferencia protónica en fase gas y sus correspondientes equilibrios en disolución acuosa.

- Malaspina y col. [123]: Estudio de los enlaces de hidrógeno de la piridina en agua. Seleccionan la piridina por ser uno de los componentes de los nucleótidos y proteínas. Con el método S-MC (secuenciación de Montecarlo) obtienen los aspectos esenciales de la estructura del disolvente, además de la fuerza de los enlaces de hidrógeno en él. Este método permite disminuir ostensiblemente el número de moléculas a estudiar por QM, ya que estudian estadísticamente cuáles presentan enlace de hidrógeno, desechando las que no interesen para el cálculo. La elección de las configuraciones de partida se elige al azar, considerando la posición y orientación de cada molécula. La identificación de los enlaces de hidrógeno se hace analizando la función de distribución radial, $G(r)$, pues éste es un método convencional para hallar los números de coordinación. Otra forma mejor para localizar los enlaces de hidrógeno es el uso de los criterios energético y geométrico. Consideran que se forma un enlace de hidrógeno cuando la distancia $R_{N-O} \leq 3,5 \text{ \AA}$, el ángulo $\theta(\text{NOH}) \leq 30^\circ$ y la energía de enlace es positiva. Usando las estructuras generadas por Montecarlo, los cálculos QM se llevan a cabo a nivel MP2/6-31+G(d). En particular determinan la estructura del cluster piridina-1H₂O, ver Figura III.1.2.

Figura III.1.2. Complejo de piridina-1H₂O obtenido en el estudio de Malaspina y col.



Las distancias entre los enlaces de hidrógeno son: 1.964 y 2.947 Å para N₁-H₁₃ y N₁-O₁₂ respectivamente, ver Figura III.1.2. Éstas son típicas de un enlace de hidrógeno de fuerza media.

- Wang y col. [124]: Este estudio aplica espectroscopia fotoelectrónica a los aniones sulfato y oxalato ($\text{S}_2\text{O}_4^{2-}(\text{H}_2\text{O})_n$ y $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}(\text{H}_2\text{O})_n$, con $n=4-40$). Se encuentra que el número de moléculas de agua en la primera esfera de solvatación es de $n=13-15$. La segunda está formada por $n=30$ para el sulfato y por $n=40$ para el oxalato (que al ser de mayor tamaño, necesita un mayor número de moléculas de agua). La carga de los aniones se estabiliza, en fase gas, cuando está rodeado, como mínimo, por cuatro moléculas de agua.

- Hermida-Ramón y col. [125]: Estudio teórico de la disociación de ácido oxálico en clusters de agua. Partiendo de cinco conformeros del ácido oxálico, ya estudiados en la literatura, se realizan cálculos a nivel B3LYP/6-31+G*, con $(\text{H}_2\text{O})_n$, $n=1-5$. Encuentran 47 mínimos debido al alto número de grados de libertad de estos clusters y al débil equilibrio entre las distintas fuerzas intermoleculares. Se encuentra que los clusters donde las moléculas de agua

están distribuidas entre los dos ácidos carboxílicos son menos estables que los que tienen todas las moléculas de agua en un mismo ácido. El ácido oxálico se disocia cuando $n=4$, pero las estructuras obtenidas son mucho menos estables que los complejos sin disociar. Este hecho se invierte cuando $n=5$, donde las estructuras disociadas son más estables.

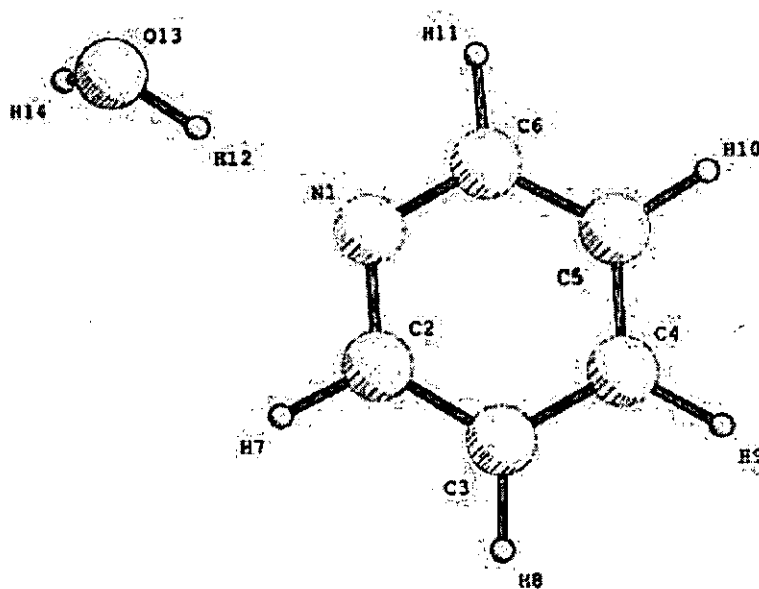
- Hermida-Ramón y col. [126]: Análisis teórico del comportamiento del benceno (Bz) en clusters de H_2S , para ver la diferencia que hay cuando el disolvente es H_2O (el oxígeno está en la misma columna de la tabla periódica, pero en distinta fila. El estudio intenta conocer el cambio de comportamiento al sustituir S por O). Las estructuras $Bz-(H_2S)_n$, con $n=1-4$, se optimizaron con MP2 usando las bases 6-31+G* y cc-pVDZ (es necesario una base grande para caracterizar bien las interacciones intermoleculares). La disposición del cluster inicial se hizo por analogía con los clusters de agua. La representación de la energía de enlace del $Bz-(H_2S)_n$ frente al número de moléculas de H_2S , n , presenta un comportamiento asintótico en -8 Kcal/mol, por lo que se alcanza la convergencia con $n=12$. La energía de enlace es mayor para el $Bz-H_2S$, que para el $Bz-H_2O$, lo que significa que el benceno es más soluble en el primero. Esto es debido a que el enlace intermolecular $Bz-H_2S$ es más fuerte que el H_2S-H_2S .

- Tarakeshwar y col. [127]: Estudio teórico de estructuras, energías de enlace y frecuencias vibracionales de sistemas π (p-difluorobenceno, fluorobenceno, benceno y tolueno) solvatados con 4 moléculas de agua. El estudio se realizó a los niveles de cálculo MP2/6-31+G* y MP2/aug-cc-pVDZ. Se encuentra que el tetrámero de agua ocupa casi la misma posición en todos los complejos. Su interacción con el p-difluorobenceno y con el fluorobenceno se hace a través de interacciones de tipo enlace de hidrógeno σ y π . El estudio de las energías de enlace indica que la dispersión llega a ser más importante que las fuerzas electrostáticas en la unión cluster de agua-sistema π , al aumentar el número de moléculas de agua.

- Fernández-Berridi y col. [128]: Estudio teórico de los enlaces de hidrógeno formados entre el ácido fórmico y la piridina usando DFT. Los complejos más estables con los que tienen un enlace de hidrógeno N...H-O más fuerte. Las dos estructuras más estables que se encuentran son las que tienen enlace de hidrógeno entre los hidrógenos orto y meta, y meta y para de la piridina. Son 2.23 y 2.19 Kcal/mol respectivamente menos estables que los fragmentos de piridina y ácido fórmico por separado. La conclusión más relevante es que la piridina y el ácido fórmico se orientan preferiblemente de forma paralela en el mismo plano molecular. Esto maximiza las interacciones por enlace de hidrógeno entre el N y el H-O del ácido fórmico, y la formación de un segundo enlace de hidrógeno, más débil que el anterior, entre el C-H de la piridina y el oxígeno carboxílico del ácido fórmico.

- Dkhissi [129]: Estudio teórico sobre los monómeros de agua, piridina y el complejo agua-piridina, usando DFT, HF y MP2 con distintas bases. La estructura obtenida para el complejo piridina-1H₂O se muestra en la Figura III.1.3.

Figura III.1.3. Estructura obtenida para el complejo piridina-1H₂O .



En este trabajo, la comparación de los distintos métodos usados proporciona varias conclusiones:

1. La distancia H12-N1 con MP2 es 2.92 Å, menor que la calculada con RHF, 3.06 Å, lo que indica la importancia de los efectos de correlación.
2. La distancia calculada con DFT: S-LYP es menor en 0.3 Å que la calculada con MP2, y la calculada con DFT: S-VWN es mayor en 0.09 Å que la calculada con MP2. La calculada con DFT: B-LYP es la que más se acerca al valor de MP2.
3. El uso de 6-31G** sin funciones difusas hace que disminuya la distancia intermolecular H12-N1 en comparación con el MP2.
4. Al formarse el enlace de hidrógeno, la distancia O13-H12 aumenta. Este es el factor clave para predecir las propiedades IR de los complejos con enlaces de hidrógeno. Además, esta elongación es sensible al tipo de funcional usado en el método DFT, y normalmente es mayor que el calculado con MP2.
5. Los ángulos N1-H12-O13 y C2-N1-H12 calculados con DFT tienen casi los mismos valores que los calculados con MP2.
6. La energía de interacción calculada con DFT: S-VWN es mucho mayor que la obtenida con MP2. Y la obtenida con DFT: B-VWN subestima esta energía. El que más se acerca a la energía de MP2 es el DFT: B-LYP.
7. Cuando se tiene en cuenta la ZPE los métodos que más concuerdan son DFT: B3-PW91 y MP2. Aunque los calculados con DFT: B-LYP no están tan lejos de los resultados anteriores.
8. Las frecuencias calculadas con DFT: B-LYP (3359 cm^{-1}) son las más cercanas a los valores experimentales (3400 cm^{-1}).
9. Los modos de vibración de los grupos piridínicos no se ven afectados directamente por el enlace de hidrógeno, que sí cambia los modos del agua y de los grupos cercanos a ella. Por eso, cualquier método, en este caso, da unos valores cercanos a los experimentales.

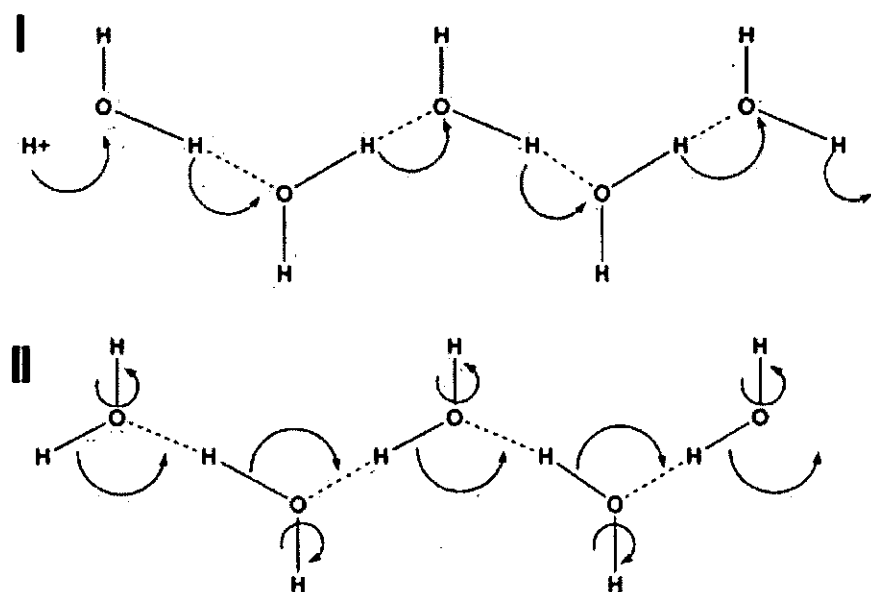
Una conclusión de los estudios revisados es que los datos teóricos y experimentales indican que se necesitan un mínimo de 4 ó 5 moléculas de agua para estabilizar las especies iónicas.

2. MECANISMOS DE MOVILIDAD PROTÓNICA

2.1. MECANISMO EN CADENA DE GROTTTHUSS

El transporte de H^+ en agua, se describe tradicionalmente por medio del mecanismo en cadena de Grotthuss [130]. Este mecanismo no supone el movimiento sencillo del H^+ a través de la disolución, sino que involucra el reordenamiento de moléculas a través de la cadena de las moléculas de agua, en lo que se conoce como mecanismo 'hop-turn' (salto y vuelta), ver Figura III.2.1.

Figura III.2.1. Mecanismo 'hop-turn'.



En la parte "hop" del mecanismo, un protón salta desde el final de la cadena de enlaces de hidrógeno hasta un grupo adyacente, ver Figura III.2.1. (I). El protón más enlazado por puente de hidrógeno a la molécula de agua siguiente se transfiere a esta. Al mismo tiempo, el proceso se repite con el protón de la presente molécula que está unido por puente de hidrógeno y así sucesivamente. Finalmente, obtendríamos un H^+ en la otra esquina de la

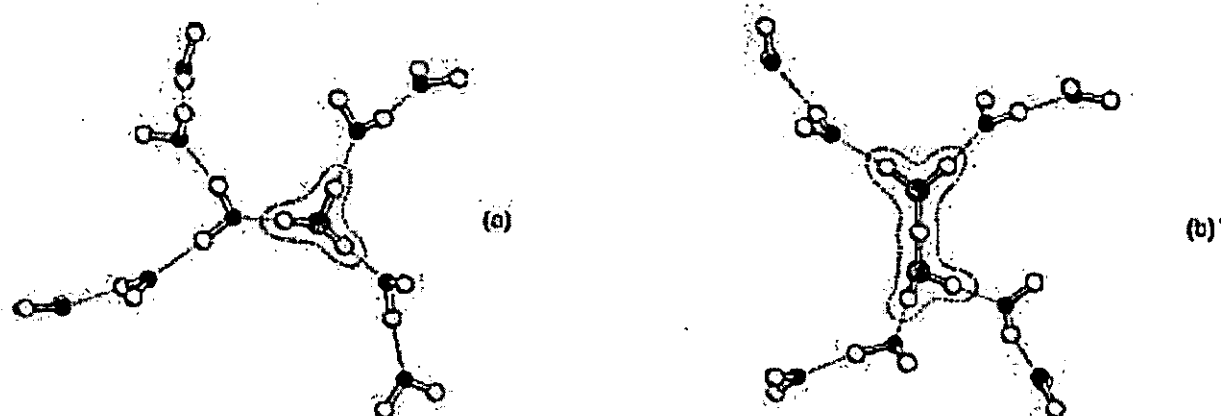
cadena mostrada en la Figura III.2.1. (I). Es decir, se da una interconversión de enlaces covalentes en enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua vecinas. En la parte "turn", la rotación del agua permite que se vuelva a la estructura inicial, ver Figura III.2.1. (II).

La alta movilidad de los iones H^+ y OH^- se debe a que el transporte ocurre preferentemente a lo largo de los enlaces de hidrógeno. Los iones H^+ y OH^- son los que más rápido se mueven en disolución acuosa. A temperatura ambiente, la movilidad del protón es 4,5 veces más rápida que la del catión más rápido (Rb^+) y del anión más rápido (Br^-).

2.2. MECANISMO DE MOISÉS ("MOSES MECHANISM")

Como se ha visto en el apartado anterior, los protones en agua, muestran una movilidad y una difusión impropias de cualquier otro catión monovalente. El mecanismo de Grotthuss explica la migración protónica a través de la red de enlaces de hidrógeno. Se han hecho estudios posteriores para refinar el tratamiento teórico de la movilidad protónica en agua, los últimos basados en el método de enlace de valencia empírico (EVB) [131], y por Dinámica Molecular de Car-Parrinello [132, 133]. En este contexto, en la actualidad hay dos modelos estructurales propuestos para el protón hidratado. Eigen [134] ha propuesto la formación de un complejo $H_9O_4^+$, en el que el H_3O^+ central está fuertemente enlazado por puentes de hidrógeno a tres moléculas de agua, ver Figura III.2.2. (a). Por otro lado, Zundel [135] ha propuesto un complejo $H_5O_2^+$ donde el protón está compartido por dos moléculas de agua, ver Figura III.2.2. (b).

Figura III.2.2. Representación esquemática del catión H_9O_4^+ propuesto por Eigen (a) y del catión H_5O_2^+ propuesto por Zundel (b). Las Figuras ilustran el patrón de enlaces de hidrógeno.



Un reciente estudio realizado aplicando el método de Dinámica Molecular de Car-Parrinello [133] ha mostrado que tanto el H_9O_4^+ como el H_5O_2^+ aparecen sólo en el sentido de estructuras ideales o límite. En la simulación, se encuentra que definiendo la coordenada de desplazamiento del protón, H, entre dos átomos de oxígeno, O_a , O_b , como $\delta = R_{\text{O}_a\text{H}} - R_{\text{O}_b\text{H}}$, valores pequeños del valor absoluto de δ corresponden a estructuras H_5O_2^+ . Por otro lado, valores grandes de $|\delta|$ corresponden a estructuras H_9O_4^+ . Entre estos límites, hay estructuras que no pueden clasificarse como una u otra. En la actualidad, la movilidad protónica se interpreta en el contexto del denominado mecanismo de Moisés ("Moses Mechanism") [136]. Este mecanismo se basa en el hecho de que el número de coordinación del hidronio es típicamente tres mientras que para la molécula de agua es de cuatro. Consecuentemente, cuando el protón se transfiere del hidronio a una molécula de agua hay una importante reestructuración de la red local de enlaces de hidrógeno. El proceso implica la transferencia del protón desde el hidronio a una molécula de agua la cual debe perder un enlace de hidrógeno, con la consiguiente reestructuración de la segunda capa de solvatación. Por otro lado el hidronio sin su protón deviene una molécula de agua que formará un enlace de hidrógeno más, con la

consiguiente reestructuración de la red de enlaces de hidrógeno a su alrededor. El mecanismo recibe su nombre por analogía entre la rotura y reformación de la estructura de enlaces de hidrógeno en el agua con la separación Bíblica de las aguas del mar Rojo por Moisés.

3. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PRESENTE TRABAJO

En este trabajo se aborda el estudio teórico y mecanístico de la protonación de una base orgánica (la piridina) en clusters de agua. El problema se considera en términos energéticos, cinéticos y termodinámicos. Así, se determinan las estructuras más estables, obteniéndose la variación de la energía de Gibbs, ΔG , y del pK_a , así como los estados de transición y los caminos de reacción para el proceso de protonación.

Se selecciona la piridina como un caso representativo por varias razones:

- 1.- Por su interés intrínseco como base orgánica prototipo.
- 2.- Por su carencia de grados internos (conformaciones) de libertad.
- 3.- Por su relación con las aminopiridinas, agentes bioactivos que actúan como bloqueadores de los canales de K^+ en células nerviosas. Esta actividad depende del equilibrio de protonación de las aminopiridinas, ya que la membrana celular, al ser lipídica, solo puede ser atravesada por la forma neutra [111, 137, 138].

Desde un punto de vista genérico, para considerar los efectos del disolvente en el proceso de protonación debemos describir [39, 63]:

- 1.- Los efectos a corto alcance asociados con la interacción directa de las moléculas de disolvente con el soluto.
- 2.- Los efectos a largo alcance, de naturaleza electrostática, que aparecen debido a la existencia de un volumen de disolvente.

La interpretación mecanística de la protonación de una base orgánica en disolución acuosa necesita simular específicamente los efectos de corto alcance. Los modelos del continuo consideran igualmente ambos efectos, no permitiendo interacciones específicas entre las moléculas del disolvente y el soluto. Es posible unir ambos puntos de vista usando un modelo híbrido de supermolécula y continuo polarizable. Esta aproximación ha sido aplicada al estudio de los caminos de reacción y a las barreras energéticas de la hidrólisis alcalina del acetato de metilo y formato en agua, considerando clusters de cuatro moléculas de agua [139]. En este trabajo se concluye:

- a) Los resultados son consistentes con los datos experimentales, particularmente en las barreras de energía del primer paso de la hidrólisis en disolución acuosa.
- b) Esto sugiere que los efectos a corto alcance asociados a transferencias protónicas pueden describirse usando modelos de supermolécula involucrando moléculas de agua.

Así, el mecanismo de protonación en disolución acuosa puede estudiarse considerando complejos con clusters de agua de tamaño creciente. Aunque de esta forma aún estaremos lejos de una verdadera disolución, esta clase de estudio evidenciaría las diferencias que surgen cuando la protonación se hace en vacío o en disolución.

Para representar explícitamente la transferencia protónica y analizar la estabilización de las especies iónicas formadas, en este trabajo se considera la interacción de la piridina con clusters de agua de tamaño creciente. Teniendo en cuenta los resultados encontrados en la bibliografía sobre la estabilidad de especies iónicas en agua, se consideran complejos $\text{pir-nH}_2\text{O}$ con $n=1-5$. Para dichos complejos se determinan las características estructurales de la piridina desprotonada (solvatada) y protonada. Además, se analiza la estabilidad energética de los complejos en función del número de moléculas de agua. También, se consideran los modos de vibración en los complejos, a fin de

esclarecer el mecanismo que implica la transferencia protónica. Los correspondientes caminos de reacción son identificados y analizados. La termodinámica del proceso también es tomada en cuenta.

La protonación de la piridina en un cluster de n moléculas de agua se describe con el siguiente equilibrio:



La ecuación (204) muestra una molécula de piridina hidratada o solvatada, que se protona por abstracción de un hidrógeno de una molécula de agua. El resultado es un catión hidratado (pir-H^+) que se compensa en carga con un grupo hidroxilo (OH^-).

Capítulo IV

METODOLOGÍA

1. MÉTODOS UTILIZADOS

La piridina protonada y desprotonada (solvatada) en clusters de “n” moléculas de agua ($\text{pir-nH}_2\text{O}$) se describe por modelos supermoleculares. Excepto para el complejo más simple, $n=1$, las estructuras se obtienen como sigue.

En primer lugar, se genera una estructura con una de las moléculas de agua actuando como donante de hidrógeno. Esta estructura se refina optimizando con el método semi-abinitio (SAM1) [38]. Se selecciona este método porque describe las integrales de repulsión bielectrónicas de forma más precisa que otros métodos semiempíricos, como AM1 o PM3. Trabajos anteriores han mostrado que SAM1 describe bien los complejos con enlace de hidrógeno [38b]. A continuación, y partiendo de la estructura así determinada, se aplica el método de “Simulated Annealing” (SA) a nivel SAM1. De esta manera se localizan los mínimos más bajos, correspondientes a las distintas orientaciones de las moléculas de agua, con y sin transferencia protónica. En el SA, el anillo de piridina se mantiene fijo excepto los dos hidrógenos más próximos al nitrógeno. A su vez, se permite que una molécula de agua se disocie. El procedimiento SA se aplica según describen Bockish y colaboradores [101]. En el procedimiento SA, el factor RT de partida se toma como 40 Kcal/mol. Además, para aumentar el detalle del barrido de la hipersuperficie de energía potencial, el ‘temporal clustering’ se reduce a 2-4 estructuras, el factor de decaimiento térmico se incrementa desde el estándar,

0,8, hasta 0,9, y la variación máxima de geometría se establece en 1 Å o radián.

Debido al tamaño de los complejos considerados, y buscando un equilibrio entre precisión y recursos computacionales, las estructuras de supermolécula halladas con el SA se optimizan totalmente a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Se selecciona el funcional B3LYP porque está parametrizado para reproducir los resultados de equilibrio del conjunto molecular G1 [28]. Además, este funcional ha sido usado extensivamente en años recientes obteniéndose estructuras moleculares y frecuencias vibracionales armónicas fiables para las configuraciones de equilibrio [140]. Por otro lado, se obtienen resultados similares usando el conjunto aug-cc-pVDZ con MP2 y B3LYP (comparando estructuras, energías y tendencias con el tamaño del cluster) para clusters de agua de 3 a 6 moléculas [141]. La base usada, cc-pVDZ ("correlation consistent" doble-zeta más polarización de Dunning), es una base de valencia dividida e incluye funciones de polarización, por definición, para los hidrógenos y para los átomos pesados. Dicha base está formulada para recuperar de forma equilibrada la energía de correlación electrónica. Este conjunto de base proporciona buenos resultados estructurales a nivel MP2 para el dímero de agua, equivalentes a los obtenidos con el conjunto de base aug-cc-pVDZ, que incluye funciones difusas [142].

La exploración de la hipersuperficie de energía potencial para la obtención de estados de transición y la determinación de caminos de reacción, desde las formas solvatadas a las protonadas, se lleva a cabo en dos pasos:

- 1.- Se aplica el método CHAIN a nivel semiempírico, SAM1, comenzando con las estructuras obtenidas previamente. El método CHAIN trabaja moviéndose a lo largo del campo vectorial gradiente de la energía total, de un camino continuo arbitrario entre los reactivos y los productos [91]. La estructura de los estados de transición y de los mínimos intermedios se refina considerando todos los grados de libertad a nivel SAM1. La estructura de los estados de transición y mínimos localizados se refina posteriormente a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

2.- La naturaleza de los puntos de silla se determina calculando las frecuencias vibracionales y determinando la existencia de un solo valor negativo. Comenzando por los puntos de silla, se ha seguido la coordenada de reacción hacia delante y hacia atrás, para determinar la identidad de los correspondientes mínimos. Estos cálculos se realizan a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

Los cálculos de estructura electrónica se han realizado con los paquetes AMPAC [143] y Gaussian03 [144]. La teoría AIM se aplica por medio del programa Morphy98 [145]. El paquete AMPAC se aplica en un PC estándar corriendo bajo W2000. Morphy98 se utiliza sobre una Compaq AlphaStation bajo True64 Unix. Gaussian03 se usa sobre un cluster de 13 PC's (Pentium4, 2.4-2.6 GHz, 1 Mb RAM), bajo el sistema de administración y configuración Rocks [146].

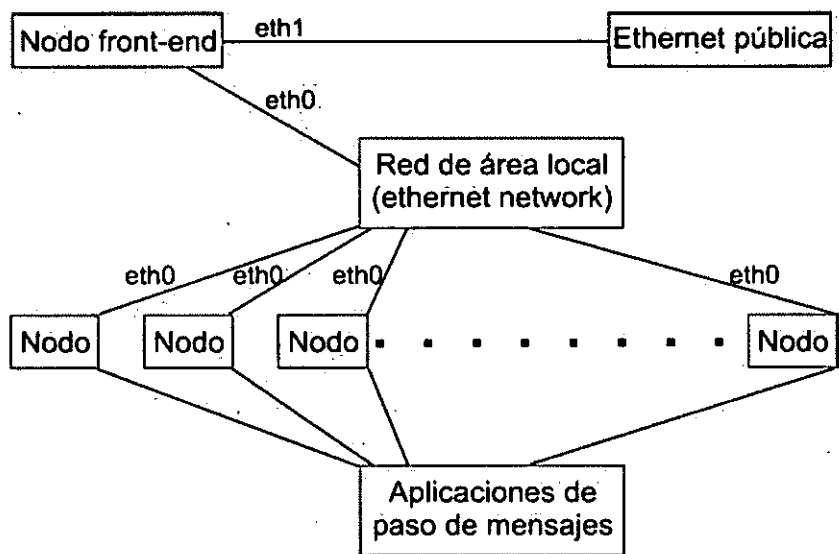
2. CLUSTERS DE COMPUTADORES

La parte de cálculo intensivo de este trabajo se ha llevado a cabo en un cluster de computadores. El tipo de cluster que se construye y utiliza en el laboratorio del grupo de Química Computacional y Computación de Alto Rendimiento de la UCLM es el "Beowulf cluster" [147]. Éste, apareció por primera vez a partir del proyecto "Beowulf" de la NASA. Lo que lo distingue del resto de "commodity clusters" es:

- Uso de hardware "Commodity-Off-The-Shelf (COSTS): tipo de hardware que se fabrica al por mayor y se vende en cualquier tienda, es decir, usado en los PC's.
- Uso de Linux, y software de código abierto
- Uso de una red interna de alta velocidad
- Uso de soporte para programación paralela, como PVM, MPI (HPC) o HTC con gestores load/ batch

Como se ilustra en la Figura IV.2.1, el Beowulf está formado por un ordenador, front-end, que es el elemento central del cluster. Éste actúa como “firewall” y pasarela entre la red privada y la pública, así como de punto de acceso para los usuarios del sistema. El front-end actúa como gestor del sistema. La red de área local se encarga de comunicar al front-end con los nodos del cluster. Estos nodos son las máquinas que van a realizar todo el trabajo. Los nodos se comunican entre sí a través de la red de área local, gracias a las aplicaciones de paso de mensajes implementados en el sistema operativo (SO) instalado.

Figura IV.2.1. Esquema de un “Beowulf cluster”



El software usado para la formación del “Beowulf cluster” es el NPACI Rocks (desarrollado en la Universidad de California en Berkeley y por el Centro de Computación de San Diego), integrado en una distribución Red Hat 7.3, comportándose como un SO a nivel cluster. La instalación de los nodos está totalmente automatizada a través de XML. El resultado final es un sistema de mantenimiento y gestión, que se distribuye como una serie de imágenes ISO.

3. DEFINICIÓN DE ESTRUCTURAS

Se comienza este trabajo, definiendo la estructura de partida de los sistemas moleculares considerados. En total son diez, desde la piridina protonada y solvatada con una molécula de agua (P1 y S1 respectivamente) hasta la piridina protonada y solvatada con cinco moléculas de agua (P5 y S5). La numeración y definición de estructuras para los casos con una a cinco moléculas de agua se recogen, usando la forma solvatada, en las Figuras IV.3.1 a IV.3.5, respectivamente. En las formas protonadas la definición de estructura no cambia, sólo el valor de las coordenadas internas. Las estructuras de partida se han obtenido por minimización a nivel SAM1 partiendo de una colocación de la piridina frente a anillos de moléculas de agua orientadas de la forma identificada por Tachikawa [117]. Posteriormente, se identificarán los mínimos de interés por "Simulated Annealing".

Figura IV.3.1. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir-1H₂O.

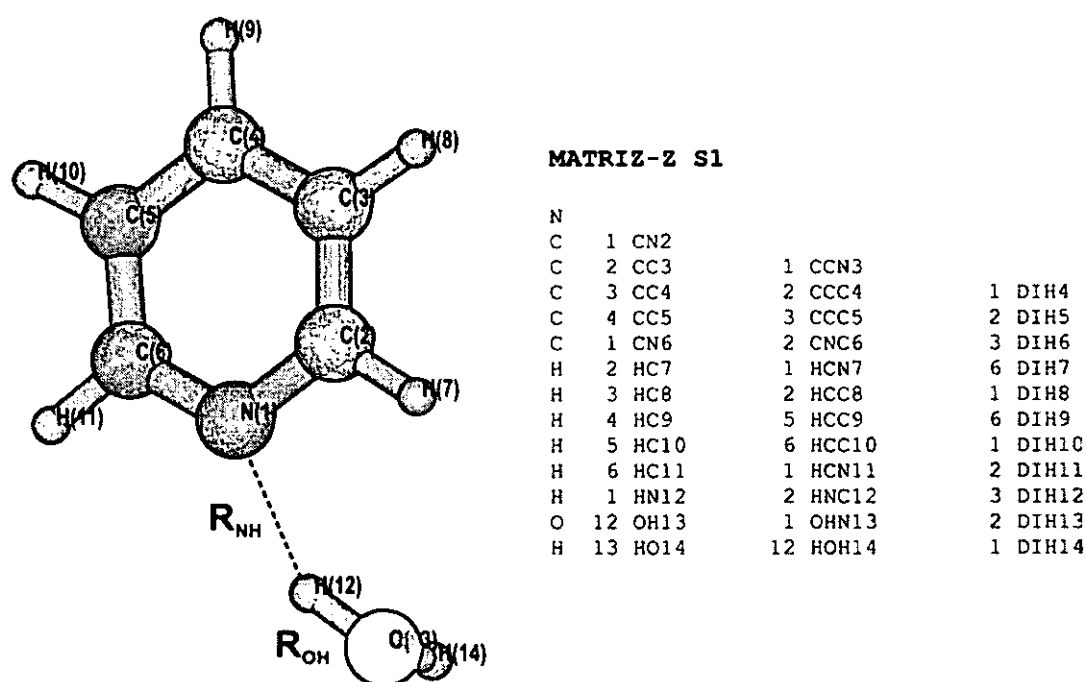
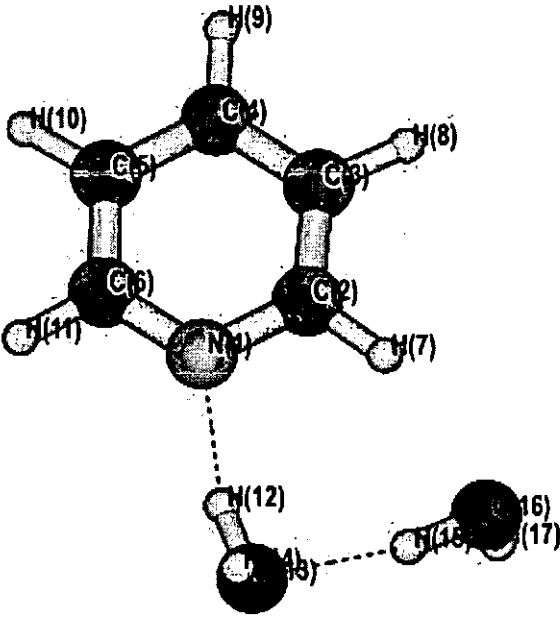


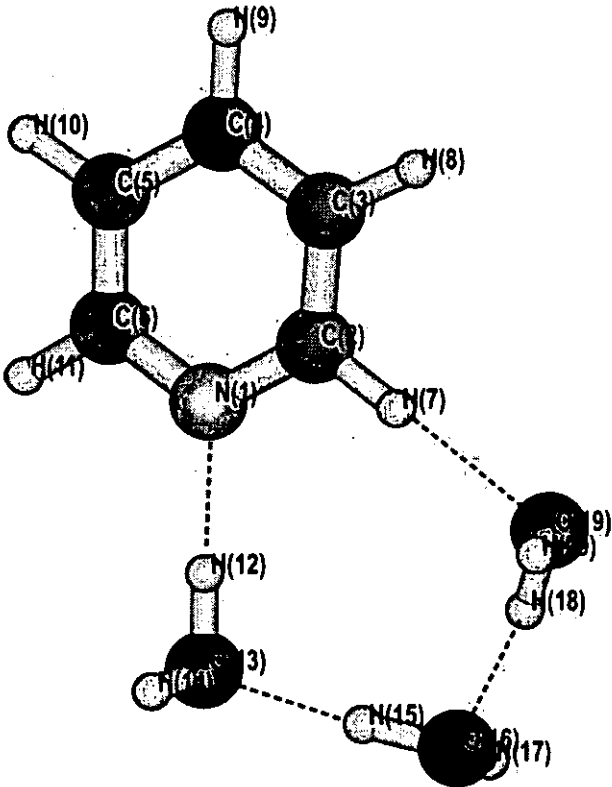
Figura IV.3.2. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir-2H₂O.



MATRIZ-Z S2

N			
C	1 CN2	1 CCN3	
C	2 CC3	2 CCC4	1 DIH4
C	3 CC4	3 CCC5	2 DIH5
C	4 CC5	2 CNC6	3 DIH6
C	1 CN6	1 HCN7	6 DIH7
H	2 HC7	2 HCC8	1 DIH8
H	3 HC8	3 HCC9	2 DIH9
H	4 HC9	6 HCC10	1 DIH10
H	5 HC10	1 HCN11	2 DIH11
H	6 HC11	6 HNC12	5 DIH12
H	1 HN12	1 OHN13	6 DIH13
O	12 OH13	12 HOH14	1 DIH14
H	13 HO14	12 HOH15	1 DIH15
H	13 HO15	13 OHO16	12 DIH16
O	15 OH16	15 HOH17	13 DIH17
H	16 HO17		

Figura IV.3.3. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir-3H₂O.



MATRIZ-Z S3

N			
C	1 CN2	1 CCN3	
C	2 CC3	2 CCC4	1 DIH4
C	3 CC4	3 CCC5	2 DIH5
C	4 CC5	2 CNC6	3 DIH6
C	1 CN6	1 HCN7	6 DIH7
H	2 HC7	2 HCC8	1 DIH8
H	3 HC8	3 HCC9	2 DIH9
H	4 HC9	6 HCC10	1 DIH10
H	5 HC10	1 HCN11	2 DIH11
H	6 HC11	6 HNC12	5 DIH12
H	1 HN12	1 OHN13	6 DIH13
O	12 OH13	12 HOH14	1 DIH14
H	13 HO14	12 HOH15	1 DIH15
O	15 OH16	13 OHO16	12 DIH16
H	16 HO17	15 HOH17	13 DIH17
H	16 HO18	15 HOH18	13 DIH18
O	18 OH19	16 OHO19	15 DIH19
H	19 HO20	18 HOH20	16 DIH20

Figura IV.3.4. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir-4H₂O.

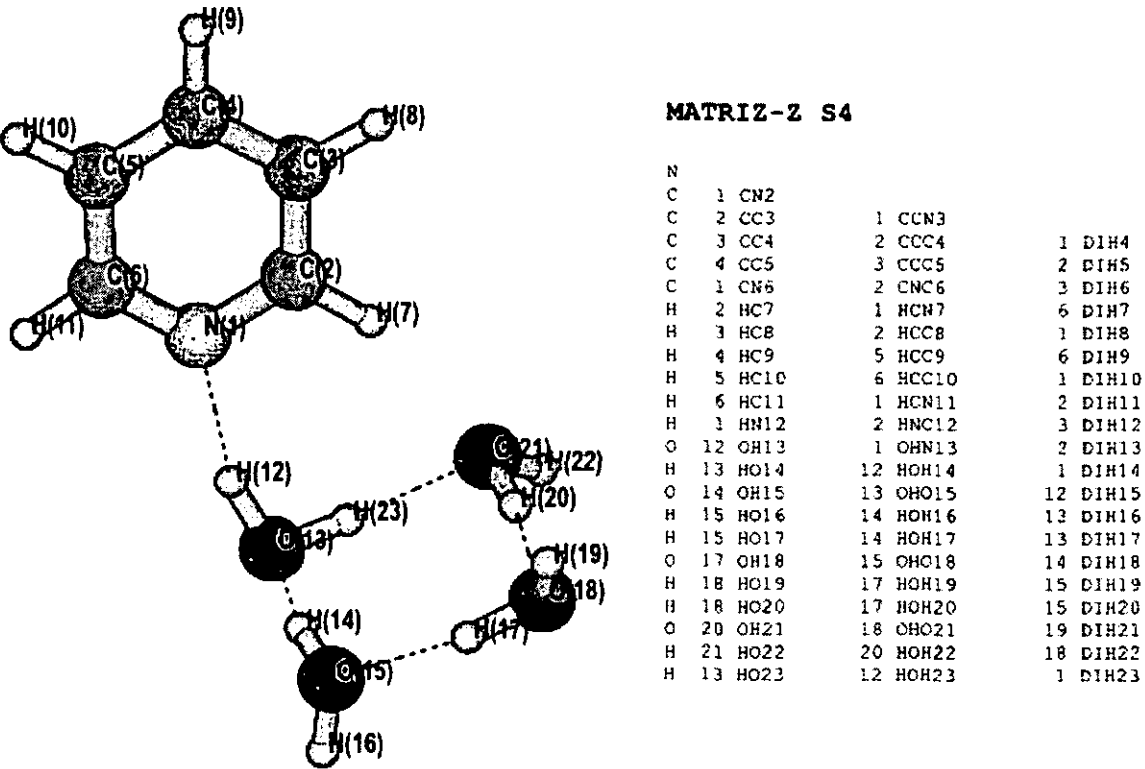
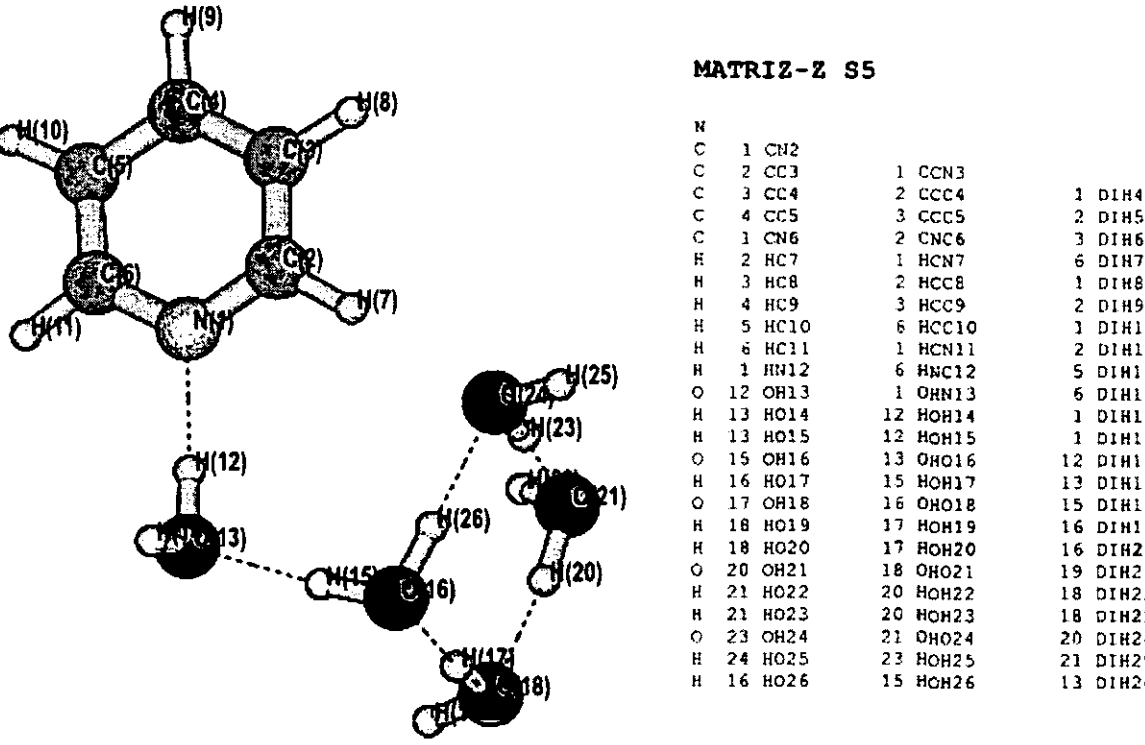
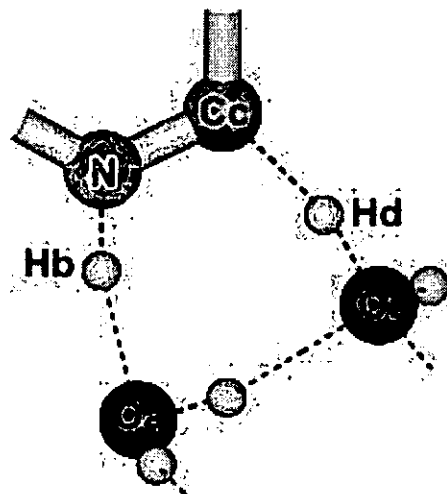


Figura IV.3.5. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir-5H₂O.



A fin de tener una referencia unívoca, los átomos involucrados en la unión de la piridina con los clusters de moléculas de agua se denotan en este trabajo con una nomenclatura fija, tal y como se muestra en la Figura IV.3.6.

Figura IV.3.6. Nomenclatura de los átomos más relevantes involucrados en los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ con $n=1-5$. Obsérvese que para el complejo con una molécula de agua, Oa y Oe coinciden.



Capítulo V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ESTRUCTURAS

El complejo más simple considerado se forma con una molécula de agua y la piridina (pir-1H₂O). El análisis de este complejo nos puede dar información sobre dónde y cómo tiene lugar la protonación en clusters de mayor tamaño.

Se comienza considerando la variación de energía potencial de los parámetros más representativos del proceso de protonación: la distancia del nitrógeno, N, al hidrógeno, H, más cercano de la molécula de agua (r_{NH}), y la distancia del oxígeno, O, al mismo hidrógeno, H (r_{OH}), ver Figura IV.3.1. Para ello, se hace una búsqueda conformacional sobre r_{NH} desde 0,90 Å hasta 2,70 Å, en intervalos de 0,90 Å. Se hace lo mismo con la distancia r_{OH} , variándola desde 0,80 Å hasta 2,20 Å con incrementos de 0,70 Å. Así, se genera una malla de puntos sobre la hipersuperficie de energía potencial.

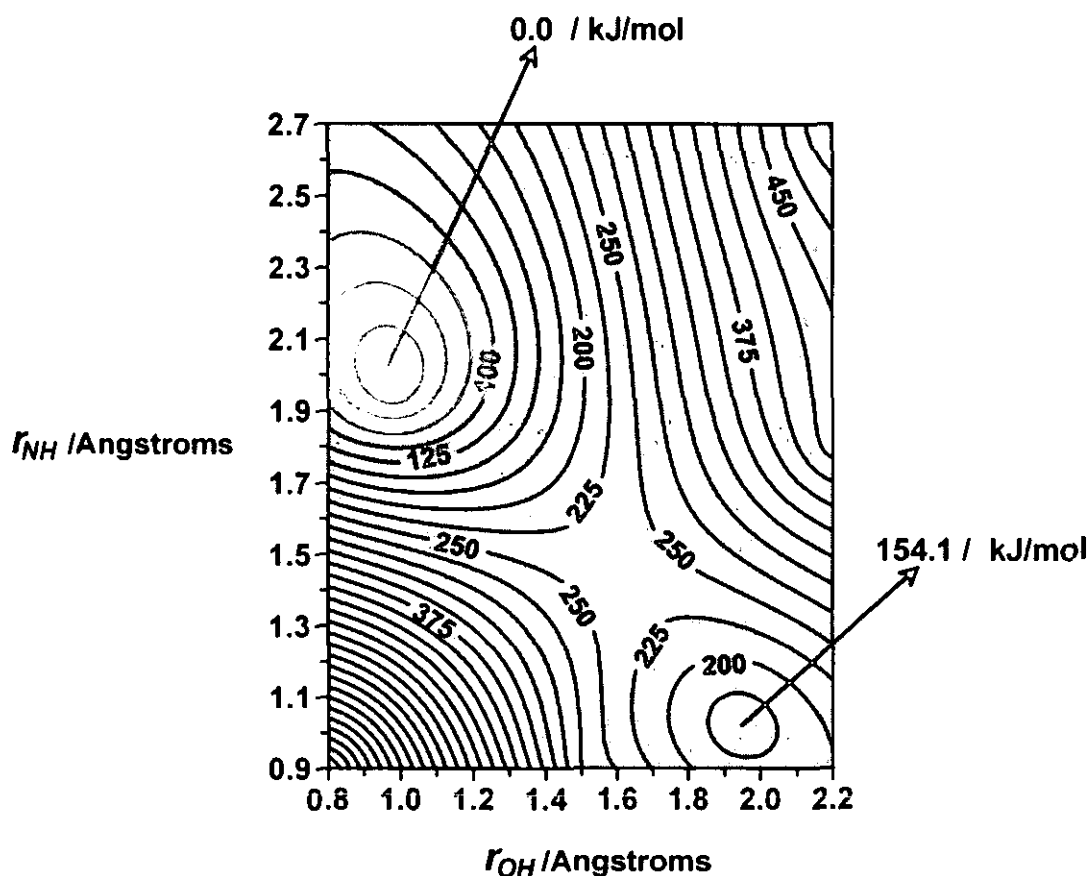
En cada punto, las distancias r_{NH} y r_{OH} se mantienen constantes, optimizando totalmente el resto de la estructura a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los mínimos identificados se relajan totalmente para obtener sus geometrías. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla V.1.1.

Tabla V.1.1. Valores de energía relativos obtenidos para la malla de puntos sobre la hipersuperficie de energía potencial del complejo S1 (pir-H₂O solvatado). Distancias en Å.

	R (OH)	R (NH)	ΔE (kJ/mol)
S1-0(Mínimo)	0,979	2,004	0
S1-1	0,8	0,9	828,1
S1-2	0,8	1,8	123,34
S1-3	0,8	2,7	116,02
S1-4	1,5	0,9	274,02
S1-5	1,5	1,8	205,22
S1-6	1,5	2,7	253,18
S1-7	2,2	0,9	198,73
S1-8	2,2	1,8	437,55
S1-9	2,2	2,7	528,24
Mínimo2	1,985	1,031	155,1

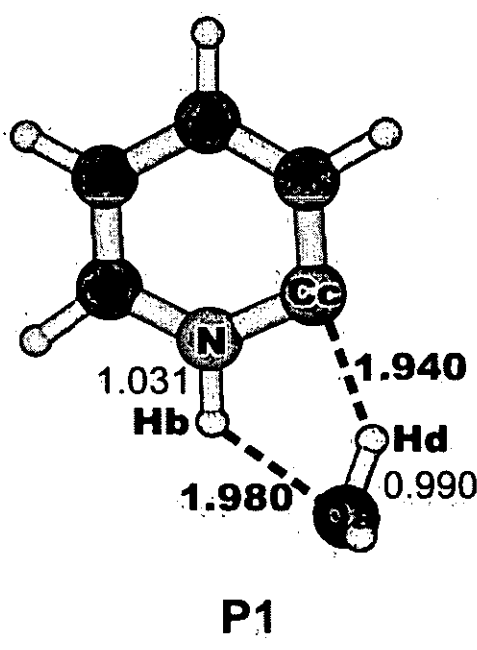
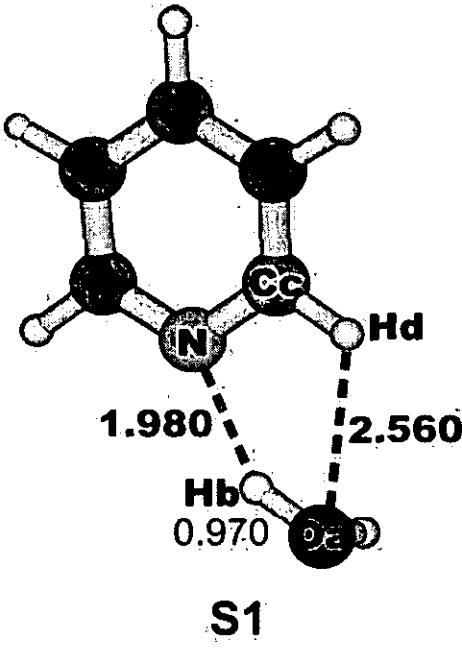
A partir de los datos de la Tabla V.1.1. se realiza una interpolación utilizando el algoritmo Kriging [148]. El mapa de isocontornos de energía potencial se obtiene, a partir de la interpolación, con el paquete Surfer 8.0. [149]. El resultado se recoge en la Figura V.1.1.

Figura V.1.1. Mapa de isocontornos de energía potencial para el complejo pir-1H₂O. El intervalo entre líneas isopotenciales es de 25 kJ/mol.



En la Figura V.1.1. se observan dos mínimos: el mínimo global, correspondiente a los valores r_{NH}/r_{OH} de 1,980 Å / 0,970 Å y que se corresponde con una estructura desprotonada (que se identificará a partir de ahora como solvatada **S1**) y el mínimo secundario, correspondiente a los valores r_{NH}/r_{OH} de 1,031 Å / 1,985 Å y que se corresponde a la estructura protonada (**P1**). Estos dos mínimos difieren en 154,1 kJ/mol. La estructura de ambos mínimos se recoge en la Figura V.1.2. En la superficie interpolada se observa que ambos mínimos están separados por un punto de silla de primer orden cercano a los valores r_{NH}/r_{OH} de 1,464 Å / 1,600 Å, a 238,0 kJ/mol.

Figura V.1.2. Estructuras de mínima energía y matrices Z de las formas solvatada (S1) y protonada (P1) del complejo pir-1H₂O a nivel B3LYP/cc-pVDZ. La convención numérica es la definida en la Figura IV.3.1.



MATRIZ-Z S1

C			
N	1 NC2		
C	2 CN3	1 CNC3	
C	3 CC4	2 CCN4	1 DIH4
C	4 CC5	3 CCC5	2 DIH5
C	5 CC6	4 CCC6	3 DIH6
O	2 ON7	3 ONC7	4 DIH7
H	3 HC8	2 HCN8	1 DIH8
H	4 HC9	3 HCC9	2 DIH9
H	5 HC10	4 HCC10	3 DIH10
H	6 HC11	5 HCC11	4 DIH11
H	1 HC12	2 HCN12	3 DIH12
H	7 HO13	2 HON13	3 DIH13
H	7 HO14	2 HON14	3 DIH14

NC2	1.342716
CN3	1.340369
CNC3	117.751
CC4	1.396940
CCN4	123.333
DIH4	0.109
CC5	1.396697
CCC5	118.497
DIH5	-0.084
CC6	1.396315
CCC6	118.636
DIH6	-0.005
ON7	2.873748
ONC7	153.310
DIH7	-177.271
HC8	1.094677
HCN8	116.134
DIH8	-179.883
HC9	1.091780
HCC9	120.207
DIH9	179.970
HC10	1.092573
HCC10	120.640
DIH10	-179.936
HC11	1.091757
HCC11	121.265
DIH11	-179.875
HC12	1.094172
HNC12	114.854
DIH12	179.698
HO13	0.979122
HON13	19.770
DIH13	-19.246
HO14	0.968825
HON14	96.690
DIH14	87.716

MATRIZ-Z P1

C			
N	1 NC2		
C	2 CN3	1 CNC3	
C	3 CC4	2 CCN4	1 DIH4
C	4 CC5	3 CCC5	2 DIH5
C	5 CC6	4 CCC6	3 DIH6
O	2 ON7	3 ONC7	4 DIH7
H	3 HC8	2 HCN8	1 DIH8
H	4 HC9	3 HCC9	2 DIH9
H	5 HC10	4 HCC10	3 DIH10
H	6 HC11	5 HCC11	4 DIH11
H	2 HN12	3 HNC12	4 DIH12
H	7 HO13	2 HON13	3 DIH13
H	7 HO14	2 HON14	3 DIH14

NC2	1.370619
CN3	1.357191
CNC3	128.086
CC4	1.377587
CCN4	119.193
DIH4	-0.048
CC5	1.409643
CCC5	117.718
DIH5	0.119
CC6	1.389435
CCC6	120.013
DIH6	0.010
ON7	2.744830
ONC7	154.086
DIH7	-178.124
HC8	1.091977
HCN8	117.183
DIH8	179.866
HC9	1.090264
HCC9	120.396
DIH9	-179.997
HC10	1.094511
HCC10	119.335
DIH10	179.911
HC11	1.094198
HCC11	118.828
DIH11	179.850
HN12	1.030790
HNC12	119.451
DIH12	-179.975
HO13	0.999729
HON13	54.864
DIH13	172.512
HO14	0.969680
HON14	108.994
DIH14	-95.843

Para evaluar la fiabilidad de los resultados obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ, podemos comparar con los datos obtenidos a más altos niveles de teoría como B3LYP/aug-cc-pVDZ, MP2/cc-pVDZ o MP2/aug-cc-pVDZ. La Tabla V.1.2. recoge los resultados después de la optimización completa del complejo pir-1H₂O, en sus formas solvatada (S1) y protonada (P1).

Tabla V.1.2. Distancias, en Å, definiendo el complejo pir-1H₂O. Para la nomenclatura ver la Figura IV.3.1. La tabla incluye la energía de Punto Cero (ZPE), en kJ/mol, y el momento bipolar, en Debyes, de los complejos solvatado (S1) y protonado (P1) de la pir-1H₂O.

S1	N-Hb	Oa-Hb	Oa-Hd	Cc-Hd	ZPE	μ
B3LYP/cc-pVDZ	1,980	0,970	2,568	1,094	297,2	4,049
B3LYP/aug-cc-pVDZ	1,912	0,980	3,593	1,092	295,5	4,756
MP2/cc-pVDZ	2,007	0,974	2,568	1,095	299,8	4,267
MP2/aug-cc-pVDZ	1,925	0,980	2,989	1,095	296,1	4,371

P1	N-Hb	Oa-Hb	Oa-Hd	Cc-Hd	ZPE	μ
B3LYP/cc-pVDZ	1,031	1,985	1,000	1,954	298,3	3,797
B3LYP/aug-cc-pVDZ	1,031	2,190	0,998	1,922	296,7	4,040
MP2/cc-pVDZ	1,031	1,973	0,991	1,997	301,7	3,799
MP2/aug-cc-pVDZ	1,026	2,086	0,996	1,942	297,9	3,665

La Tabla V.1.2. muestra que la diferencia en los resultados estructurales entre B3LYP/cc-pVDZ y el más alto nivel de teoría, MP2/aug-cc-pVDZ, es menor para P1 que para S1. Una mayor diferencia aparece en las distancias Oa-Hb y Oa-Hd en los complejos S1 y P1 respectivamente. Estas distancias se subestiman a nivel B3LYP/cc-pVDZ. De hecho, se subestiman con la base cc-

pVDZ a los niveles B3LYP y MP2. Por tanto, son necesarios orbitales difusos para describir con precisión la interacción entre esas parejas de átomos no enlazados. El estudio del resto de distancias recogidas en la Tabla V.1.2. da resultados bastante similares entre B3LYP/cc-pVDZ y MP2/aug-cc-pVDZ. Por otro lado, la ZPE es bastante similar en todos los casos. En particular, B3LYP/cc-pVDZ sobreestima la ZPE sólo en un 0,40 % y 0,13 % en los complejos S1 y P1, respectivamente. Para el momento dipolar (μ), el resultado de S1 a B3LYP/ cc-pVDZ (4,049 D) subestima el valor con respecto al resto de los niveles de teoría. La diferencia con MP2/aug-cc-pVDZ es de 7,4 %. En el caso de P1, el resultado de B3LYP/ cc-pVDZ (3,797 D) es menor que el valor de MP2/aug-cc-pVDZ en un 3,5 %.

Todos estos resultados valoran positivamente el uso del nivel B3LYP/cc-pVDZ en el presente estudio, aunque dando un valor semicuantitativo a los resultados estructurales.

La naturaleza de los complejos solvatado (desprotonado) y protonado puede clarificarse aplicando la teoría de Átomos en Moléculas ("Atoms In Molecules", AIM). Para el análisis de las interacciones más relevantes en los complejos piridina-agua se utilizará la nomenclatura definida en la Figura IV.3.6. Los resultados del estudio AIM para el caso del cluster de una molécula de agua se recogen en la Tabla V.1.3.

Tabla V.1.3. Valor de ρ en el PCE, ρ_b , para las interacciones más importantes en el complejo pir-H₂O. Los datos están calculados a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a.

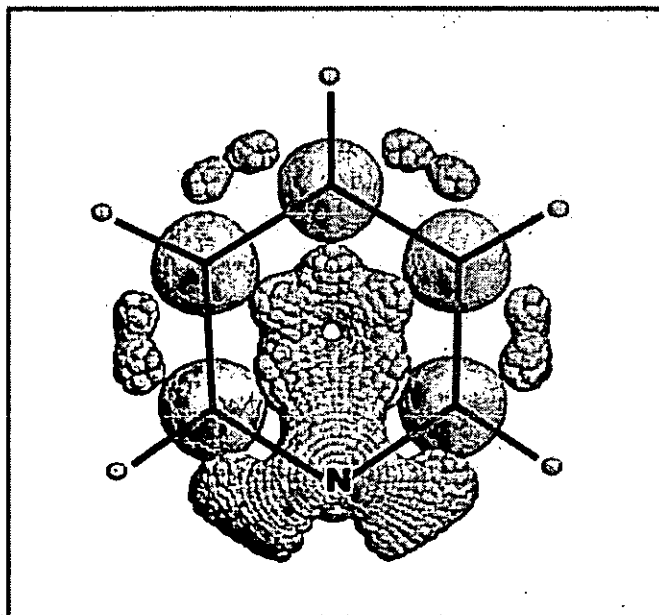
	S1		P1			
	N-Hb	Oa-Hd	Cc-Hd	Oa-Hb	N-Hb	Oa-Hd
ρ_b	0,0281	no tiene	0,0372	0,0272	0,3227	0,3109
($\nabla^2\rho_b$)	0,0829	no tiene	0,0748	0,0847	-1,5457	-1,8445

Para la estructura S1, ver Tabla V.1.3, la aplicación de la teoría AIM identifica un punto crítico de enlace (PCE) en la línea de interacción atómica (LIA) que une N con Hb, ver Figura V.1.3. El valor positivo de la laplaciana de la ρ en este PCE evidencia una interacción de capa cerrada (no-covalente), típica de enlace de hidrógeno, ver Tabla V.1.3. No hay LIA entre Oa y Hd.

En P1 se observa una transferencia protónica al N, y una abstracción del H desde el grupo hidroxilo resultante al C en orto respecto al N de la piridina. Esto se observa en la correspondiente distancia C-H, que aumenta a 1,954 Å; mientras que la distancia desde el O hidroxilo al H de Cc se reduce a 1.000 Å. La Tabla V.1.3. muestra que $\nabla^2\rho$ es positiva para el enlace Cc-Hd, evidenciando una interacción no covalente. Por otro lado, el valor es negativo para Oa-Hd, por lo que este enlace es covalente.

La razón de la abstracción del H desde el anillo de piridina puede evidenciarse visualizando el campo escalar $\nabla^2\rho$. Los valores positivos de $\nabla^2\rho$ representan zonas de desconcentración de densidad de carga electrónica. Mientras que los valores negativos corresponden a zonas de concentración de densidad de carga electrónica [104]. Como se ilustra en el caso de las aminopiridinas, las isosuperficies para un valor positivo de $\nabla^2\rho_b$ indican zonas preferentes para la interacción con un nucleófilo [137]. La Figura V.1.3. muestra el resultado del cálculo de la isosuperficie de $\nabla^2\rho_b$ para la piridina para un valor de 0,20 u.a.

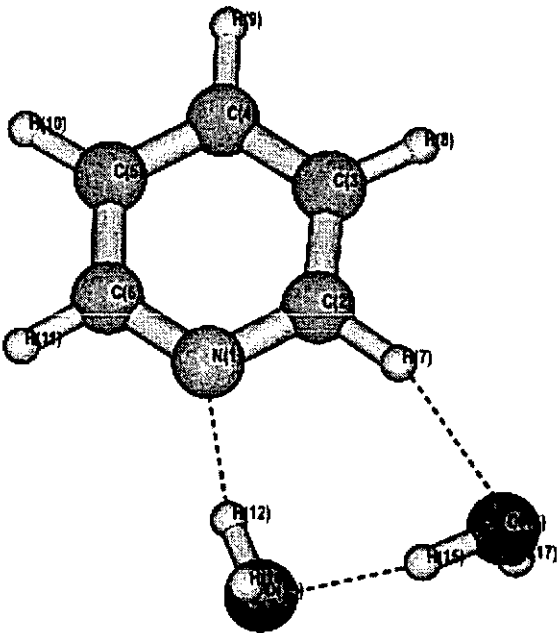
Figura V.1.3. Isosuperficie de $\nabla^2\rho_b$ para la piridina, correspondiente a 0,20 u.a.



En la Figura V.1.3 se observa una zona de desconcentración electrónica alrededor de las posiciones orto. Esto coincide con el comportamiento de sustitución nucleófila en la piridina [150]. Esta orientación preferente explica que el hidroxilo resultante de la transferencia protónica desde el H₂O hasta la piridina, tienda a interaccionar con el H colocado en la posición orto, que es más favorable para el ataque nucleófilo del O.

Los análisis de los complejos pir-nH₂O con n>1, no son tan sencillos como para el caso de n=1, debido a la alta flexibilidad conformacional. En este caso, puede recurrirse a métodos estocásticos, como el “simulated annealing”, para localizar las estructuras solvatada y protonada más estables de los complejos pir-nH₂O. Una vez optimizadas con B3LYP/cc-pVDZ, se obtienen las estructuras recogidas en las Figuras V.1.4. – V.1.11.

Figura V.1.4. Matriz Z de la piridina solvatada con dos moléculas de agua (S2). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



MATRIZ-Z S2

N			
C	1 CN2		
C	2 CC3	1 CCN3	
C	3 CC4	2 CCC4	1 DIH4
C	4 CC5	3 CCC5	2 DIH5
C	1 CN6	2 CNC6	3 DIH6
H	2 HC7	1 HCN7	6 DIH7
H	3 HC8	2 HCC8	1 DIH8
H	4 HC9	3 HCC9	2 DIH9
H	5 HC10	6 HCC10	1 DIH10
H	6 HC11	1 HCN11	2 DIH11
H	1 HN12	6 HNC12	5 DIH12
O	12 OH13	1 OHN13	6 DIH13
H	13 HO14	12 HOH14	1 DIH14
H	13 HO15	12 HOH15	1 DIH15
O	15 OH16	13 OHO16	12 DIH16
H	16 HO17	15 HOH17	13 DIH17

CN2	1.345634
CC3	1.397612
CCN3	122.571
CC4	1.395732
CCC4	118.915
DIH4	-0.018
CC5	1.397026
CCC5	118.675
DIH5	-0.055
CN6	1.341412
CNC6	118.169
DIH6	0.073
HC7	1.097500
HCN7	115.583
DIH7	-179.679
HC8	1.091674
HCC8	119.861
DIH8	179.967
HC9	1.092647
HCC9	120.739
DIH9	179.970
HC10	1.091656
HCC10	120.206
DIH10	179.995
HC11	1.094574
HCN11	116.159
DIH11	179.926
HN12	1.849868
HNC12	131.398
DIH12	177.834
OH13	0.991009
OHN13	164.812
DIH13	-155.580
HO14	0.969496
HOH14	102.933
DIH14	77.990
HO15	1.811469
HOH15	96.822
DIH15	-29.448
OH16	0.986281
OH16	167.224
DIH16	-4.755
HO17	0.969148
HOH17	102.252
DIH17	-84.656

Figura V.1.5. Matriz Z de la piridina protonada con dos moléculas de agua (P2). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

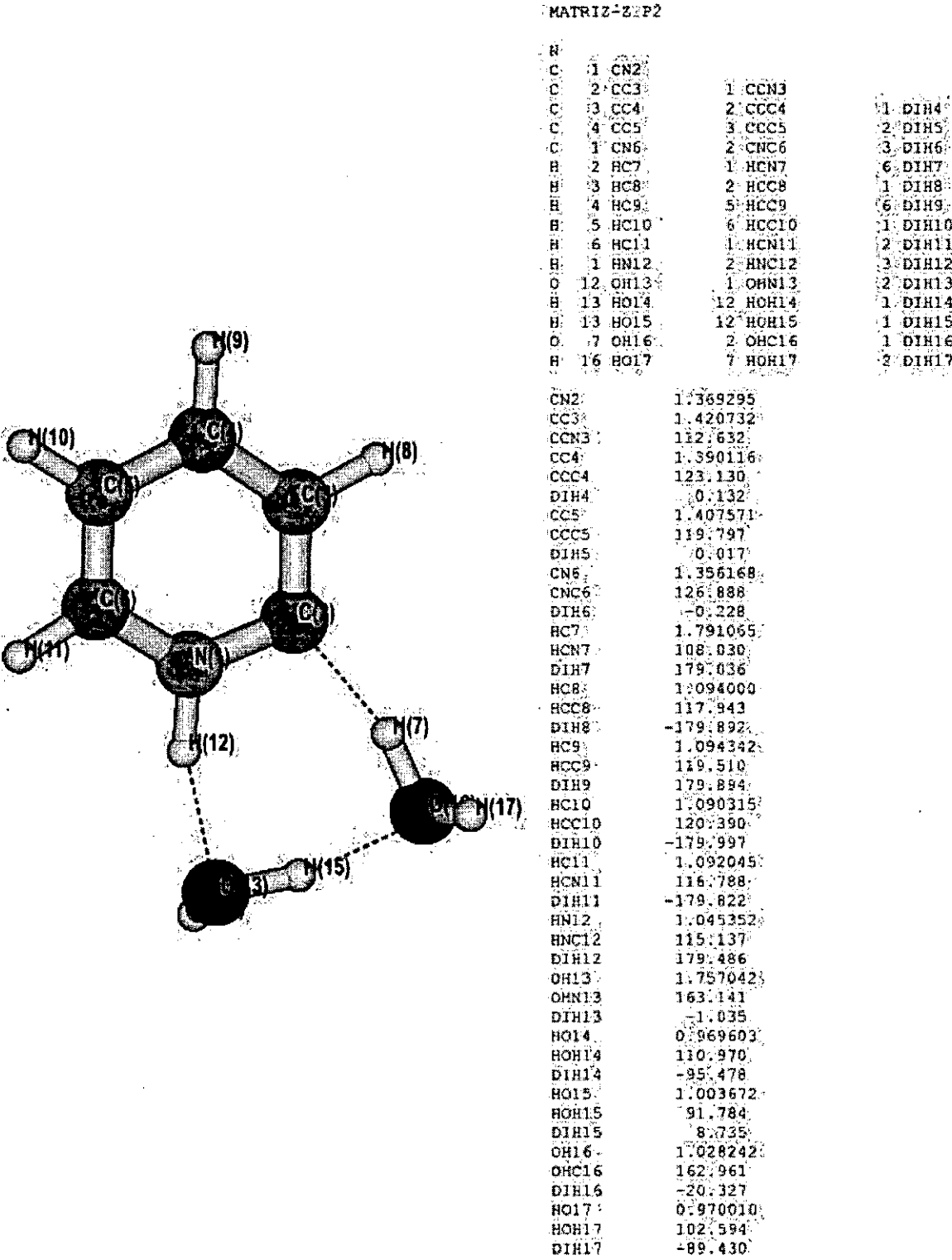


Figura V.1.6. Matriz Z de la piridina solvatada con tres moléculas de agua (S3). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

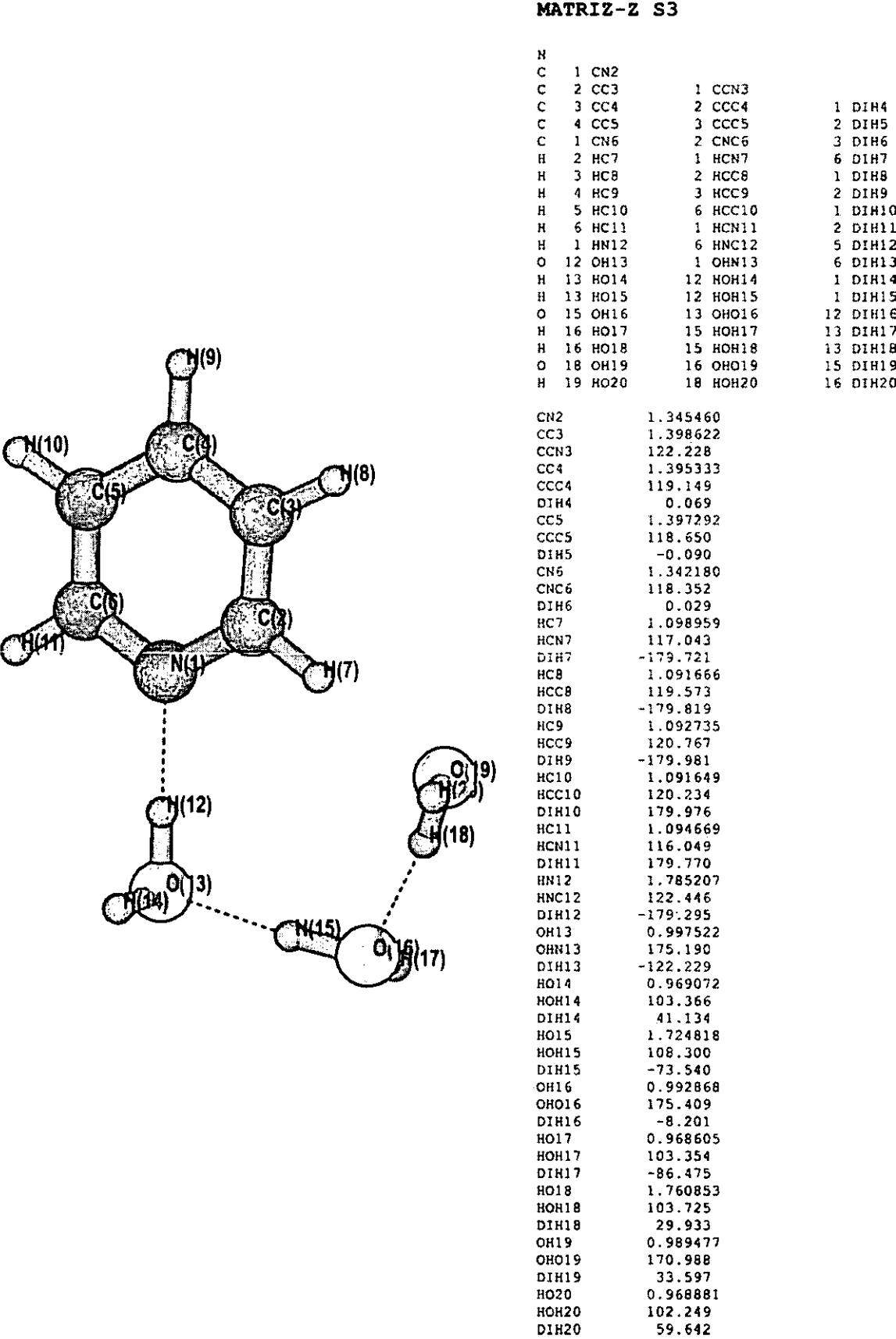
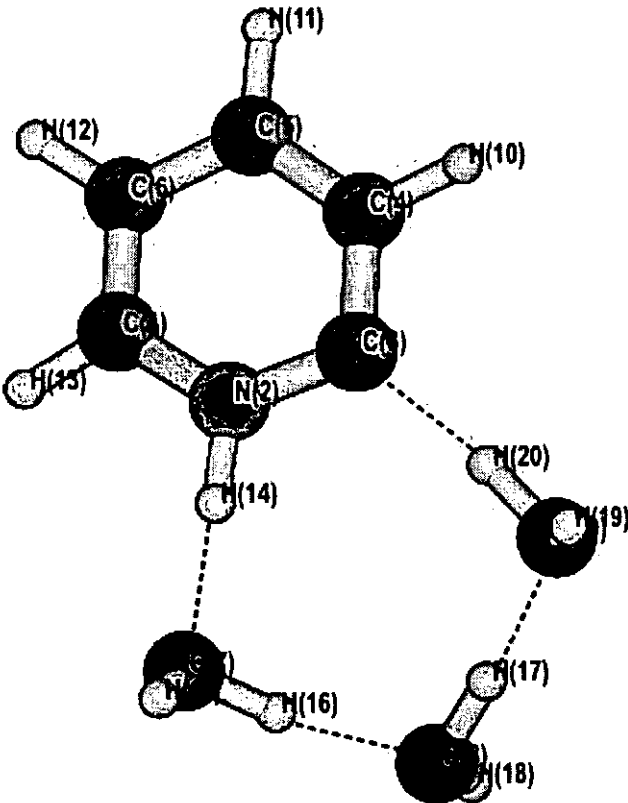


Figura V.1.7. Matriz Z de la piridina protonada con tres moléculas de agua (P3). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

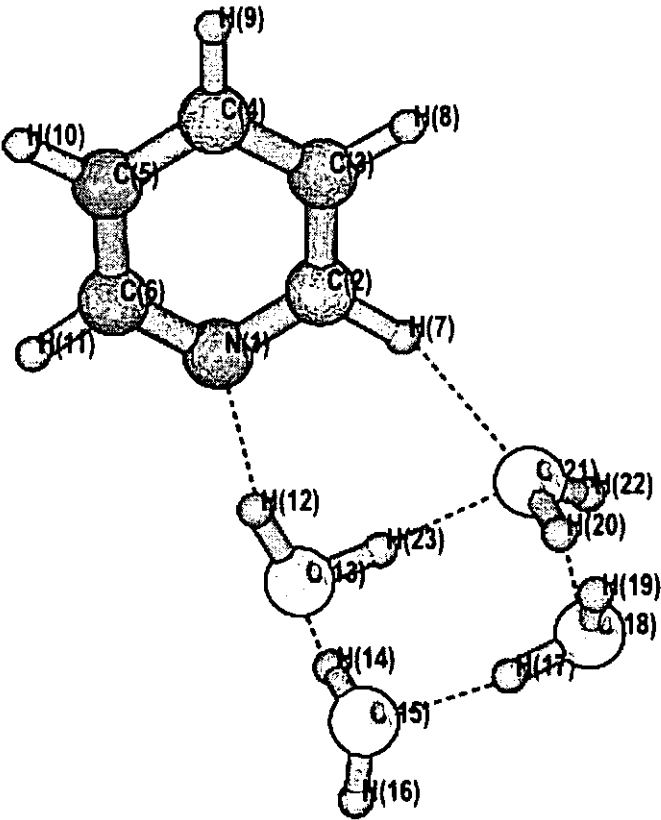


MATRIZ-Z P3

N			
C	1 CN2		
C	2 CC3	1 CCN3	
C	3 CC4	2 CCC4	1 DIH4
C	4 CC5	3 CCC5	2 DIH5
C	1 CN6	2 CNC6	3 DIH6
H	1 HN7	6 HNC7	5 DIH7
H	3 HCS	2 HCC8	1 DIH8
H	4 HC9	3 HCC9	2 DIH9
H	5 HC10	6 HCC10	1 DIH10
H	6 HC11	1 HCN11	2 DIH11
H	1 HN12	6 HNC12	5 DIH12
O	12 OH13	1 OHN13	6 DIH13
H	13 HO14	12 HOH14	1 DIH14
H	13 HO15	12 HOH15	1 DIH15
O	15 OH16	13 OHO16	14 DIH16
H	16 HO17	15 HOH17	13 DIH17
H	16 HO18	15 HOH18	13 DIH18
O	7 OH19	1 OHN19	6 DIH19
H	19 HO20	7 HOH20	1 DIH20

CN2	1.366908
CC3	1.420437
CCN3	112.768
CC4	1.390205
CCC4	123.162
DIH4	0.089
CC5	1.407125
CCC5	119.713
DIH5	-0.265
CN6	1.356285
CNC6	126.686
DIH6	0.241
HN7	2.667607
HNC7	161.843
DIH7	-9.215
HC8	1.094019
HCC8	117.877
DIH8	-179.805
HC9	1.094339
HCC9	120.709
DIH9	179.949
HC10	1.090374
HCC10	120.424
DIH10	-179.988
HC11	1.091961
HCN11	116.379
DIH11	179.401
HN12	1.046336
HNC12	115.770
DIH12	-179.967
OH13	1.716891
OHN13	175.687
DIH13	34.810
HO14	0.969090
HOH14	113.355
DIH14	-126.151
HO15	1.003739
HOH15	103.669
DIH15	123.210
OH16	1.655596
OH16	169.827
DIH16	-63.629
HO17	0.968754
HOH17	113.221
DIH17	-143.520
HO18	1.007504
HOH18	102.705
DIH18	-32.806
OH19	1.037551
OH19	148.170
DIH19	-171.935
HO20	0.969487
HOH20	102.996
DIH20	-100.583

Figura V.1.8. Matriz Z de la piridina solvatada con cuatro moléculas de agua (S4). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



MATRIZ-Z S4

N			
C	1	CN2	
C	2	CC3	1
C	3	CC4	2
C	4	CC5	3
C	1	CN6	2
C	2	HC7	1
H	3	HC8	2
H	4	HC9	5
H	5	HC10	6
H	6	HC11	1
H	1	HN12	2
O	12	OH13	1
H	13	HO14	12
O	14	OH15	13
H	15	HO16	14
H	15	HO17	14
O	17	OH18	15
H	18	HO19	17
H	18	HO20	17
O	20	OH21	18
H	21	HO22	20
H	13	HO23	12
CN2	1.344331		
CC3	1.397566		
CCN3	122.796		
CC4	1.399926		
CCC4	118.838		
DIH4	0.112		
CC5	1.396610		
CCCS	118.616		
DIH5	-0.060		
CN6	1.340789		
CNC6	117.974		
DIH6	-0.095		
HC7	1.095645		
HCN7	115.944		
DIH7	-179.828		
HC8	1.091795		
HCC8	119.963		
DIH8	-179.886		
HC9	1.092659		
HCC9	120.638		
DIH9	175.968		
HC10	1.091740		
HCC10	120.202		
DIH10	-179.984		
HC11	1.094544		
HCN11	116.104		
DIH11	-179.961		
HN12	1.911959		
HNC12	109.444		
DIH12	-178.909		
OH13	0.985694		
OHN13	161.886		
DIH13	9.578		
HO14	1.668043		
HOH14	111.133		
DIH14	83.460		
OH15	1.003467		
OH15	169.069		
DIH15	-142.209		
HO16	0.969029		
HOH16	102.975		
DIH16	-76.129		
HO17	1.684565		
HOH17	100.365		
DIH17	39.421		
OH18	1.000010		
OH18	169.244		
DIH18	27.567		
HO19	0.969116		
HOH19	103.122		
DIH19	85.105		
HO20	1.696734		
HOH20	99.872		
DIH20	-28.881		
OH21	0.998313		
OH21	171.185		
DIH21	-114.702		
HO22	0.968060		
HOH22	104.170		
DIH22	-116.872		
HO23	0.983791		
HOH23	102.152		
DIH23	-22.179		

Figura V.1.9. Matriz Z de la piridina protonada con cuatro moléculas de agua (P4). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

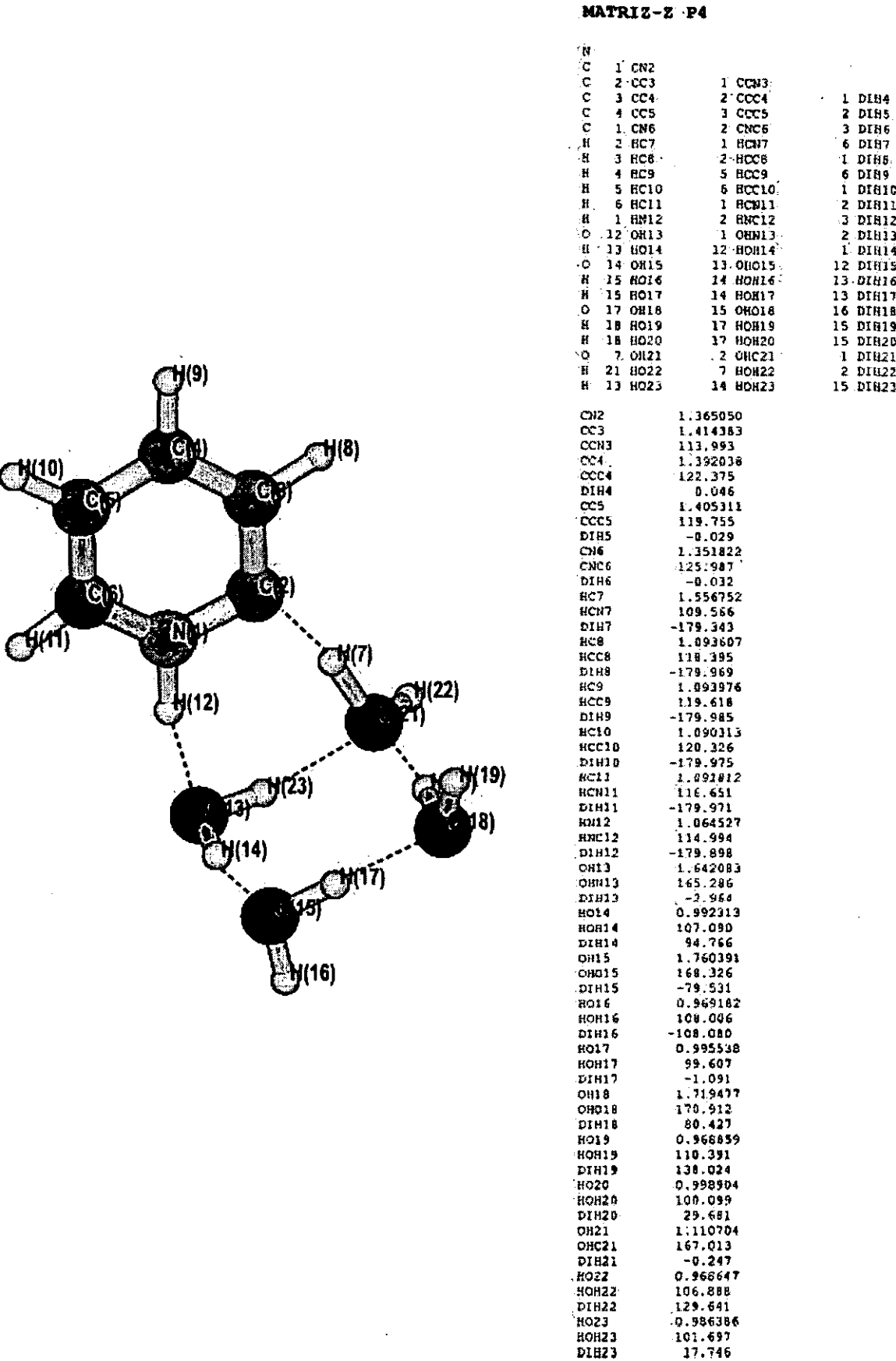
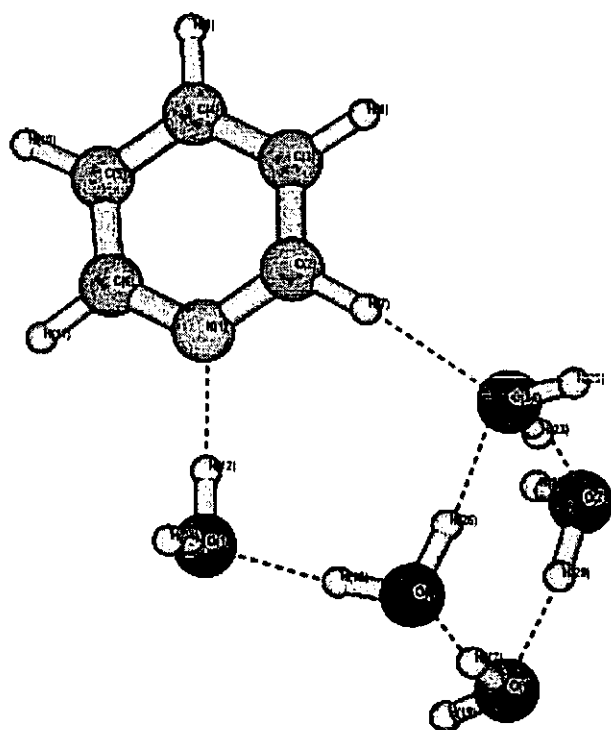


Figura V.1.10. Matriz Z de la piridina solvatada con cinco moléculas de agua (S5). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

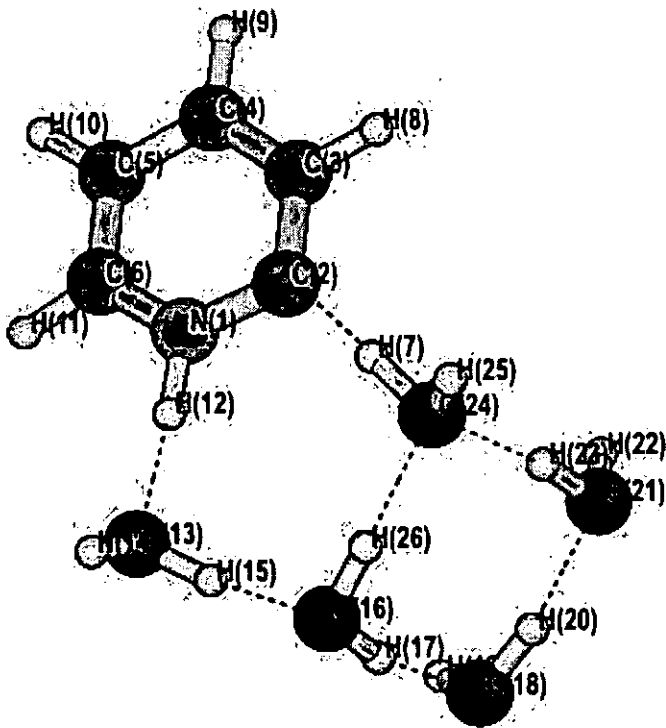


MATRIZ-Z S5

N			
C	1 CN2		
C	2 CC3	1 CCN3	
C	3 CC4	2 CCC4	1 DIN4
C	4 CC5	3 CCC5	2 DIN5
C	1 CN6	2 CHC6	3 DIN6
H	2 HC7	1 HCN7	4 DIN7
H	3 HC8	2 HCC8	1 DIN8
H	4 HC9	3 HCC9	2 DIN9
H	5 HC10	4 HCC10	1 DIN10
H	6 HC11	1 HCN11	2 DIN11
H	1 HN12	6 HNC12	3 DIN12
O	12 OH13	1 OHN13	6 DIN13
H	13 HO14	12 HOH14	1 DIN14
H	12 HO15	12 HOH15	1 DIN15
O	15 OH16	13 OHN16	12 DIN16
H	16 HO17	15 HOH17	13 DIN17
O	17 OH18	14 OHN18	15 DIN18
H	18 HO19	17 HOH19	14 DIN19
H	18 HO20	17 HOH20	16 DIN20
O	20 OH21	18 OHN21	19 DIN21
H	21 HO22	20 HOH22	18 DIN22
H	21 HO23	20 HOH23	18 DIN23
O	23 OH24	21 OHN24	20 DIN24
H	24 HO25	23 HOH25	21 DIN25
H	15 HO26	15 HOH26	13 DIN26

CN2	1.344409
CC3	1.398067
CCN3	122.444
CC4	1.395711
CCC4	119.004
DIN4	0.070
CC5	1.396910
CCC5	118.661
DIN5	-0.117
CN6	1.391401
CHC6	118.233
DIN6	0.074
HC7	1.096228
HCN7	116.469
DIN7	-179.415
HC8	1.091648
HCC8	119.776
DIN8	-179.858
HC9	1.092621
HCC9	120.741
DIN9	179.964
HC10	1.091428
HCC10	120.247
DIN10	-179.996
HC11	1.094657
HCN11	116.010
DIN11	179.856
HN12	1.820467
HNC12	120.059
DIN12	170.567
OH13	0.993443
OHN13	174.792
DIN13	-78.292
HO14	0.969374
HOH14	103.039
DIN14	3.446
HO15	1.788661
HOH15	108.228
DIN15	-103.064
OH16	0.987400
OHN16	175.068
DIN16	30.312
HO17	1.665673
HOH17	106.120
DIN17	-130.241
OH18	1.004855
OHN18	168.809
DIN18	66.943
HO19	0.968922
HOH19	103.224
DIN19	-87.747
HO20	1.664100
HOH20	100.131
DIN20	29.728
OH21	1.001150
OHN21	168.842
DIN21	93.425
HO22	0.968840
HOH22	103.646
DIN22	-95.511
HO23	1.666660
HOH23	101.783
DIN23	18.836
OH24	1.000083
OHN24	172.959
DIN24	-0.200
HO25	0.968675
HOH25	103.861
DIN25	108.336
HO26	0.982748
HOH26	102.763
DIN26	-24.055

Figura V.1.11. Matriz-z de la piridina protonada con cinco moléculas de agua (P5). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



MATRIZ-Z: P5

N	1: CN2		
C	2: CC3	1: CCH3	
C	3: CC4	2: CCC4	1: DCH4
C	4: CC5	3: CCC5	2: DCH5
C	1: CH6	2: CCH6	3: DCH6
H	1: HM7	16: HCH7	5: DCH7
H	3: HC8	2: HCC8	1: DCH8
H	4: HCS	3: HCCS	2: DCH9
H	5: HCC10	6: HCC10	1: DCH10
H	6: HCC11	1: HCH11	2: DCH11
H	1: HM12	6: HCH12	5: DCH12
O	12: OH13	1: OHM13	6: DCH13
H	13: HO14	12: HCH14	1: DCH14
H	13: HO15	12: HCH15	1: DCH15
O	15: OH16	13: OHM16	14: DCH16
H	16: HO17	15: HCH17	12: DCH17
O	17: OH18	16: OHM18	15: DCH18
H	18: HO19	17: HCH19	16: DCH19
H	18: HO20	17: HCH20	16: DCH20
O	20: OH21	18: OHM21	19: DCH21
H	21: HO22	20: HCH22	18: DCH22
H	21: HO23	20: HCH23	19: DCH23
O	7: CH24	1: OHM24	6: DCH24
H	24: HO25	7: HCH25	1: DCH25
H	16: HO26	17: HCH26	16: DCH26

CN2	1.363093
CC3	1.414853
CC4	113.913
CC5	1.391675
CCC3	122.553
DCH4	8.016
CC5	1.405325
CCC5	119.687
DCH5	-0.291
CH6	1.353577
CCH6	129.903
DCH6	0.378
HM7	2.479090
HCH7	159.356
DCH7	-4.076
HC8	1.093589
HCC8	110.185
DCH8	-179.944
HCS	1.083866
HCCS	120.654
DCH9	179.895
HCC10	1.090268
HCC10	120.363
DCH10	-179.950
HCC11	1.091745
HCH11	116.240
DCH11	179.326
HM12	1.058123
HCH12	113.738
DCH12	179.748
OH13	1.649462
OHM13	174.187
DCH13	27.119
HO14	0.969321
HCH14	113.758
DCH14	-110.343
HO15	1.018849
HCH15	105.162
DCH15	130.619
OH16	1.582335
OHM16	168.854
DCH16	-59.233
HO17	0.969222
HCH17	114.595
DCH17	-154.102
OH18	1.790611
OHM18	165.462
DCH18	78.089
HO19	0.960861
HCH19	103.379
DCH19	-68.913
HO20	0.983464
HCH20	98.824
DCH20	36.884
OH21	1.742907
OHM21	166.160
DCH21	74.339
HO22	0.968976
HCH22	113.764
DCH22	-68.562
HO23	0.997869
HCH23	101.161
DCH23	81.754
CH24	1.118057
OHM24	147.133
DCH24	-172.076
HO25	0.969447
HCH25	106.121
DCH25	-123.750
HO26	0.938517
HCH26	102.654
DCH26	-31.162

Los resultados del análisis AIM para los complejos con n=2-5 se recogen en la Tabla V.1.4. En todos los casos, solvatados y protonados, se encuentra una molécula de agua interaccionando con el N piridínico. Otra molécula de agua interacciona con uno de los grupos CH del anillo, colocado en orto respecto al N. Este comportamiento es similar al observado en el complejo de pir-1H₂O. Además, todas las moléculas de agua se conectan por enlace de hidrógeno.

Tabla V.1.4. Valor de ρ_b en el PCE para las interacciones más importantes en los complejos pir-nH₂O (n=2-5). Los datos están calculados a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a.

		S		P			
		N-Hb	Oe-Hd	Cc-Hd	Oa-Hb	N-Hb	Oe-Hd
pir-a2	ρ_b	0,0378	0,0184	0,0547	0,0424	0,3082	0,2811
	$(\nabla^2\rho_b)$	0,1057	0,0447	0,0748	0,1290	-1,4709	-1,4920
pir-a3	ρ_b	0,0441	0,0220	0,0604	0,0459	0,3067	0,2714
	$(\nabla^2\rho_b)$	0,1162	0,0571	0,0687	0,1429	-1,4685	-1,3616
pir-a4	ρ_b	0,0328	0,0148	0,0939	0,0562	0,2898	0,2184
	$(\nabla^2\rho_b)$	0,09418	0,0420	-0,0291	0,1525	-1,3422	-0,6460
pir-a5	ρ_b	0,0405	0,0184	0,0977	0,0540	0,2951	0,2133
	$(\nabla^2\rho_b)$	0,1106	0,0509	-0,0467	0,1574	-1,3906	-0,5969

El análisis AIM localiza diferentes puntos críticos de anillo (PCA's) que involucran al N, al grupo CH en orto a éste, y a distintas moléculas de agua. Los resultados incluyendo el complejo con una molécula de agua se muestran en las Figuras V.1.12a. y V.1.12b.

Figura V.1.12a. Puntos críticos de anillo (PCA's) de los complejos de pir-*n*(H₂O), con *n*=1-3.

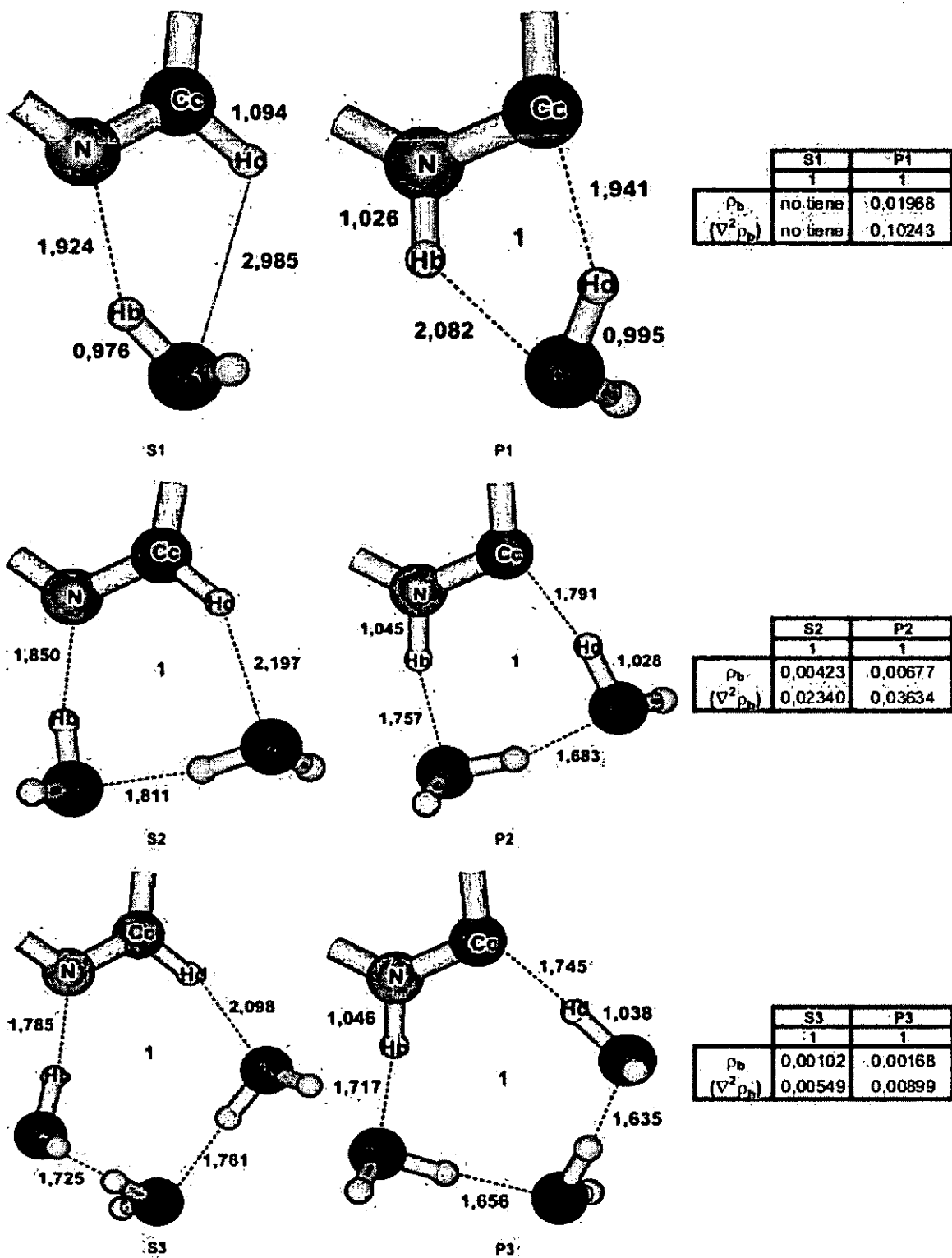
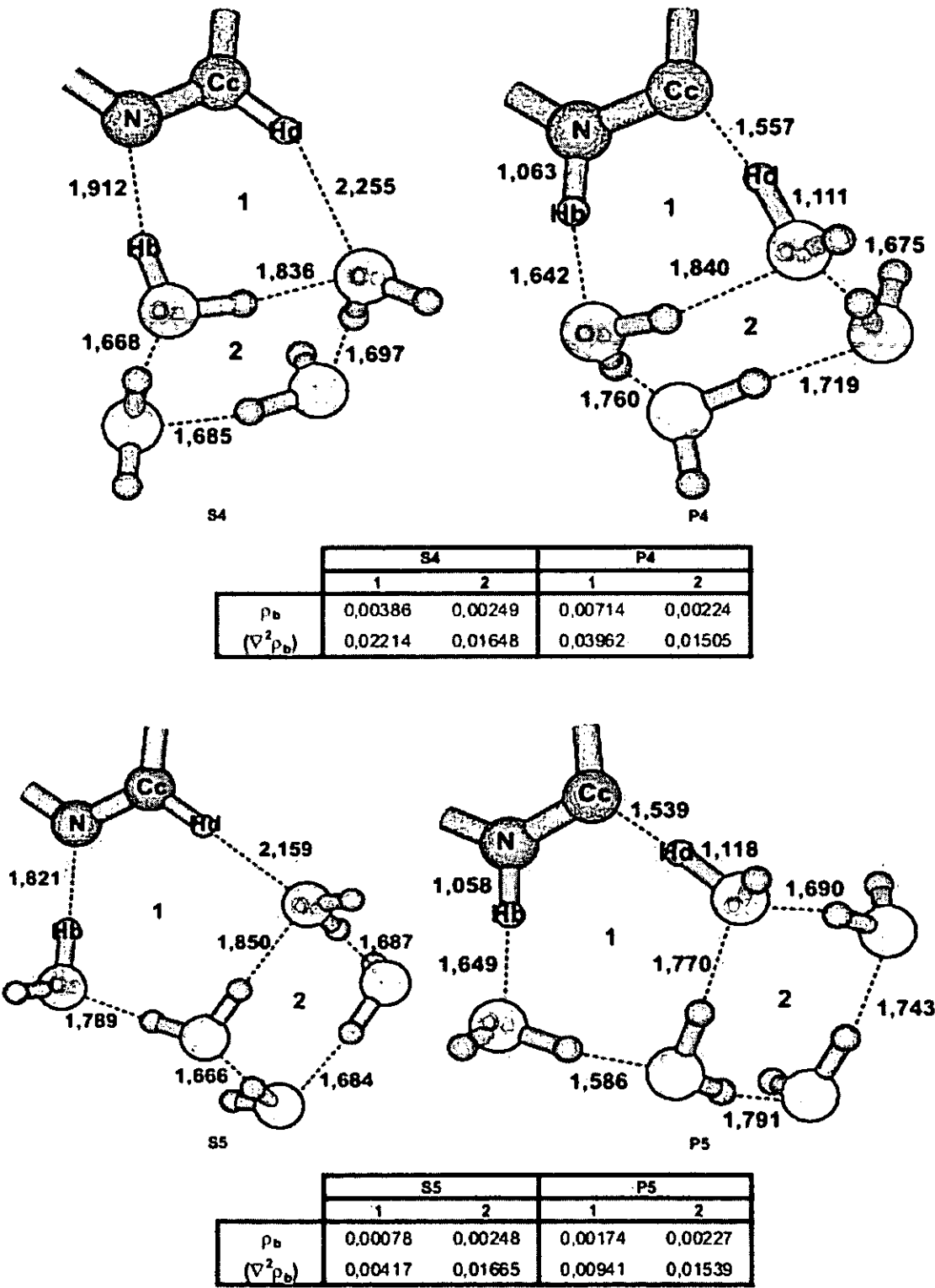


Figura V.1.12b. Puntos críticos de anillo (PCA's) de los complejos de pir-n(H₂O), con n=4 y 5.



Es importante notar que sólo se forma un anillo de moléculas de agua para los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ con $n=1, 2$ y 3 , ver Figura V.1.12a, mientras que aparecen dos anillos para $n=4$ y 5 , ver Figura V.1.12b. Estas estructuras coinciden con las disposiciones más estables para clusters de agua con $4\text{H}_2\text{O}$, como encontraron Xantheas y colaboradores a los niveles HF y MP2/aug-cc-pVDZ [142].

Para las estructuras solvatadas, la Figura V.1.12a muestra que la distancia N-Hb disminuye desde $1,980 \text{ \AA}$ a $1,785 \text{ \AA}$ cuando n toma valores de 1 a 3 . Sin embargo, cuando las estructuras tienen dos anillos ($n=4$ y 5), esta distancia aumenta a $1,912 \text{ \AA}$ para $n=4$ y $1,821 \text{ \AA}$ para $n=5$, ver Figura V.1.12b. Considerando que el valor de ρ en el PCE, ρ_b , es un índice del orden de enlace, la variación de la longitud N-Hb está directamente asociado a la variación de la fuerza de enlace. La máxima fuerza es para $n=3$, con una $\rho_b = 0,0441$ u.a. Respecto a la distancia Oe-Hd (que para el pir- $1\text{H}_2\text{O}$ es Oa-Hb), se observa una disminución desde $2,568 \text{ \AA}$ ($n=1$) a $2,098 \text{ \AA}$ ($n=3$), hay un salto cuando se forman los dos anillos ($n=4$), y la distancia aumenta a $2,225 \text{ \AA}$, y vuelve a disminuir de nuevo a $2,159 \text{ \AA}$ ($n=5$). Las Figuras V.1.12a. y V.1.12b. muestran que la variación de la fuerza de enlace es responsable de la variación de la distancia Oe-Hd, con una fuerza máxima para $n=3$ ($\rho_b = 0,0220$ u.a.). En todos los casos, la laplaciana de la densidad de carga en el BCP ($\nabla^2 \rho_b$) para N-Hb y Oe-Hd es positiva. Este hecho evidencia una interacción de capas cerradas (con componente electrostático) típica de enlace de hidrógeno.

Para las estructuras protonadas, las Figuras V.1.12a. y V.1.12b. muestran un comportamiento distinto respecto a las estructuras solvatadas. Para la distancia N-Hb, se observa un incremento uniforme desde $1,031 \text{ \AA}$ ($n=1$) a $1,063 \text{ \AA}$ ($n=4$). Para $n=5$ la distancia disminuye ligeramente a $1,058 \text{ \AA}$. En todos los casos $\nabla^2 \rho_b < 0$ y $\rho_b > 10^{-1}$, evidenciando la existencia de un enlace covalente entre el H y el N. El valor de ρ_b aumenta con el número de moléculas de agua, explicando la disminución de la distancia N-Hb. Respecto a la distancia Oa-Hb se observa una disminución uniforme desde $1,985 \text{ \AA}$ ($n=1$)

hasta 1,642 Å (n=4). Para n=5, las distancias aumentan ligeramente a 1,641 Å. Las Figuras V.1.12a. y V.1.12b. muestran que $\nabla^2\rho_b$ es mayor que cero en todos los casos. Este dato implica un enlace de naturaleza esencialmente electrostática, como es un enlace de hidrógeno.

El par Cc-Hd/Oe-Hd en las estructuras protonadas (dato que describe la abstracción de un H desde el anillo piridínico por un grupo OH) merece una discusión aparte. Las Figuras V.1.12a. y V.1.12b. muestran que la distancia Cc-Hd disminuye desde 1,954 Å (n=1) hasta 1,539 Å (n=5). Por otro lado, Oe-Hd aumenta desde 1,000 Å (n=1) a 1,118 Å (n=5). Así, las dos distancias se comportan de forma complementaria, una aumentando y la otra disminuyendo al incrementarse el tamaño del cluster de agua. La variación de la distancia Oe-Hd está asociada a la disminución de la fuerza de enlace (disminuyen los valores de ρ_b). El valor negativo de $\nabla^2\rho_b$ significa que el enlace es de naturaleza covalente. El enlace Cc-Hd se comporta de forma distinta. Se observa que $\nabla^2\rho_b$ es positivo, con un valor de ρ_b que va aumentando desde n=1 hasta n=3. Este hecho puede interpretarse como que el enlace es esencialmente electrostático. Para los casos n=4 y n=5, cambia el signo de $\nabla^2\rho_b$, lo que hace que el enlace sea de naturaleza covalente. Además, al aumentar el valor de ρ_b , todos los enlaces aumentan su fuerza con el número de moléculas de agua. Este comportamiento puede atribuirse al anillo adicional en las estructuras con más de tres moléculas de agua. Este segundo anillo puede actuar como estructura estabilizante, por deslocalización, de la carga negativa del grupo OH.

Las propiedades energéticas dependen del tamaño del cluster de agua y pueden analizarse en función del número de moléculas de agua (n). La estabilización energética de los complejos protonados frente a los solvatados (en otras palabras la energía de protonación) se encuentra recogida en la Tabla V.1.5.

Tabla V.1.5. Datos de energía (E) y energía del punto cero (ZPE) en kJ/mol para los complejos pir-nH₂O, con n=1-5. Resultados obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los datos de energía para cada complejo se refieren a su mínimo de energía.

	S		P	
	E	ZPE	E	ZPE
Pir-1H₂O	0,0	297,2	154,1	298,3
Pir-2H₂O	0,0	363,7	129,9	363,7
Pir-3H₂O	0,0	428,3	121,4	427,5
Pir-4H₂O	0,0	497,8	124,6	491,4
Pir-5H₂O	0,0	562,3	118,1	555,3

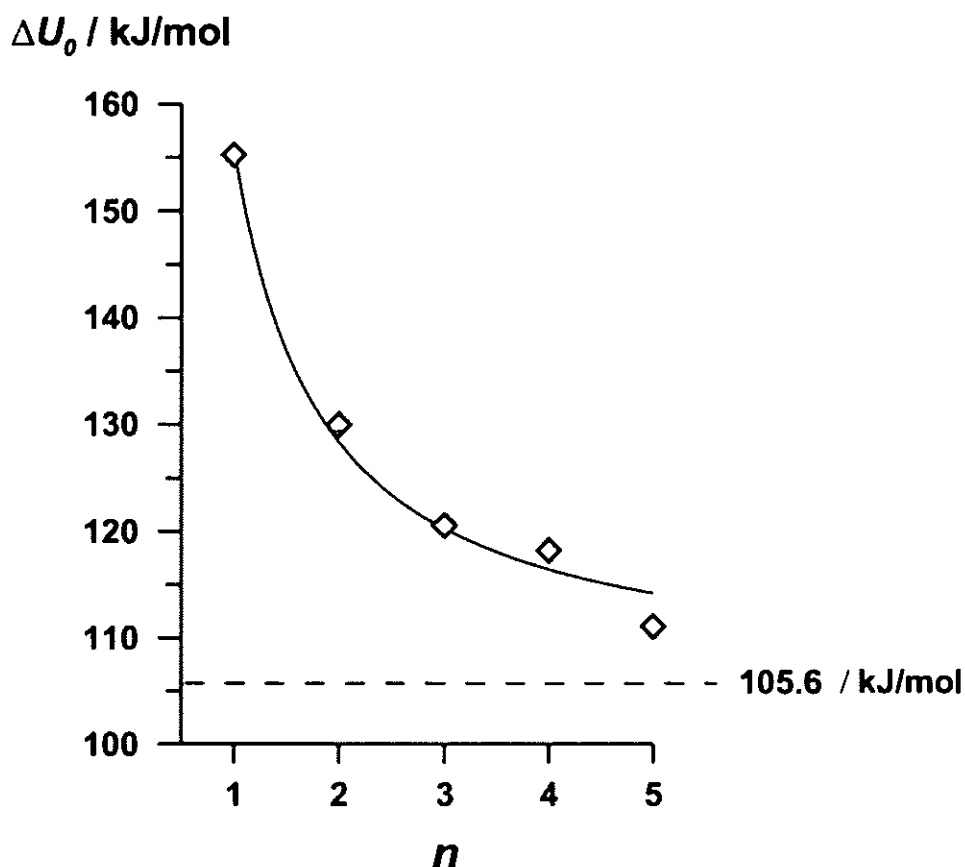
Se observa que las formas solvatadas son las más estables en todos los casos. Cuando se consideran las energías totales, la diferencia de energía, ΔE, entre las formas protonada y solvatada, disminuye con el número de moléculas de agua. Esta tendencia se analiza mejor considerando un parámetro energético con más significado físico: la variación de la energía medida desde el nivel vibracional más bajo. Esto es, las variaciones de energía interna a 0K (ΔU₀). Así, se evalúa la ZPE para cada estructura solvatada y protonada. A partir de los resultados de la Tabla V.1.5 ΔU₀ se obtiene como:

$$\Delta U_0 = \Delta E - ZPE_{solvatada} + ZPE_{protonada} \tag{205}$$

En la Figura V.1.13 se muestra la variación de ΔU₀ con el número de moléculas de agua n(H₂O). Se observa una disminución uniforme de ΔU₀ con n. El decaimiento parece tener una forma exponencial. Así, se propone una regresión de los puntos a una expresión del tipo:

$$\Delta U_0 = A \exp\left(\frac{B}{n}\right) \tag{206}$$

Figura V.1.13. Variación de ΔU_0 con el número de moléculas de agua n . La línea continua representa la curva exponencial ajustada tal y como se describe en el texto.



Los valores de los coeficientes de la curva de regresión son: **A**=105.6 KJ/mol y **B**=0.38888, con un coeficiente de correlación **R**=0.9931. El alto valor de **R** indica que ΔU_0 sigue la variación exponencial propuesta. En otras palabras, a medida que aumenta el tamaño del cluster de agua, las formas iónicas (protonadas) se estabilizan con respecto a las estructuras solvatadas.

Para entender mejor el proceso que tiene lugar durante la transferencia protónica puede recurrirse a los modos de vibración de los complejos. Los modos normales representan el movimiento coordinado de todos los núcleos para un potencial cuadrático. Es decir, describen el movimiento nuclear en la vecindad de la posición de equilibrio y dan una idea del movimiento simultáneo de todos los núcleos desde dicha posición. Por lo tanto, se consideran las características más relevantes del espectro infrarrojo (IR) y los

correspondientes modos normales de vibración, dentro de la aproximación armónica. La Tabla V.1.6. recoge las frecuencias fundamentales e intensidades relativas para los modos de vibración involucrando el desplazamiento de los núcleos Oa, Oe, Hb, Hd, N y Cc.

Tabla V.1.6. Frecuencias fundamentales en cm^{-1} para los núcleos Oa, Oe, Hb, Hd, N y Cc. Entre paréntesis, la intensidad relativa. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

	Pir-nH ₂ O Solvatado				
n	1	2	3	4	5
Oa-Hb ^a	3596 (100%)	3358 (100%)	3223 (100%)	3483 (39%)	3314 (75%)
Cc-Hd ^a	3174 (1%)	3130 (6%)	3110 (6%)	3159 (4%)	3150 (5%)

	Pir-nH ₂ O Protonado				
n	1	2	3	4	5
N-Hb ^a	3357 (100%)	3078 (85%)	3030 (47%)	2785 (100%)	2820
					(100%)
Hd-Oe ^{a, b}	3214 (92%)	2683 (100%)	2518 (100%)	----	2983 (44%)

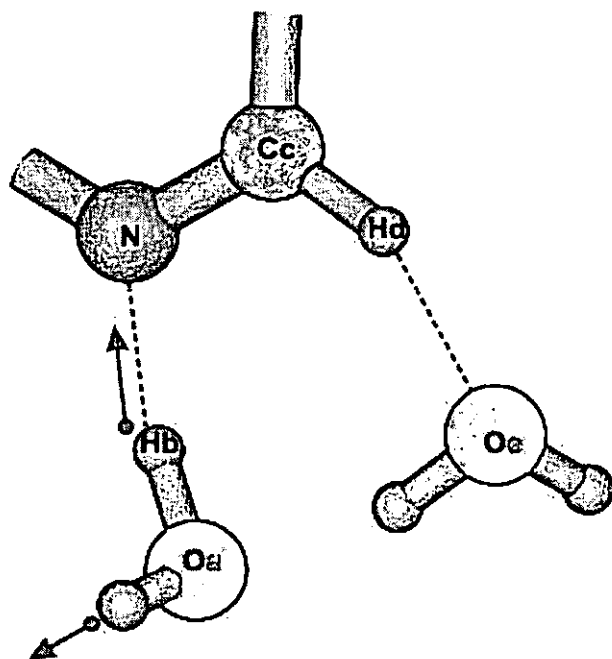
Cc-Hd-Oe ^{b,c}	----	----	----	1294 (27%)	1300 (98%)
Cc-Hd-Oe ^{b,c}	----	----	----	1391 (77%)	1331 (67%)

- a) Movimiento de “Stretching”
- b) Para el complejo Pir-1H2O sólo existe un átomo de oxígeno.
Así, Oe y Oa coinciden (ver Figura IV.3.6.).
- c) Movimiento de “Bending”

En el caso de los complejos solvatados, la Tabla V.1.6 muestra que para los clusters de n=1 a 3, el “**stretching**” Oa-Hb se desplaza hacia el rojo (hacia longitudes de onda más largas) a medida que aumenta n. En todos los casos, este modo es el más intenso (100%). El análisis de este modo muestra que representa la transferencia del hidrógeno Hb al N piridínico desde la molécula

de agua más cercana, ver Figura V.1.14. Se observa un salto en el valor de la frecuencia para el “stretching” Oa-Hb cuando $n=4$ y 5, disminuyendo la intensidad relativa. En todos los casos, se observa desplazamiento hacia el rojo al aumentar n . Es interesante resaltar que desde el punto de vista de la molécula de agua que dona el protón, el modo de vibración Oa-Hb corresponde al “stretching” simétrico en todos los complejos, ver Figura V.1.15. De hecho, el intervalo de frecuencias, $3595 - 3223 \text{ cm}^{-1}$, no está demasiado lejos del valor del “stretching” simétrico en fase gas: 3657 cm^{-1} [141, 151].

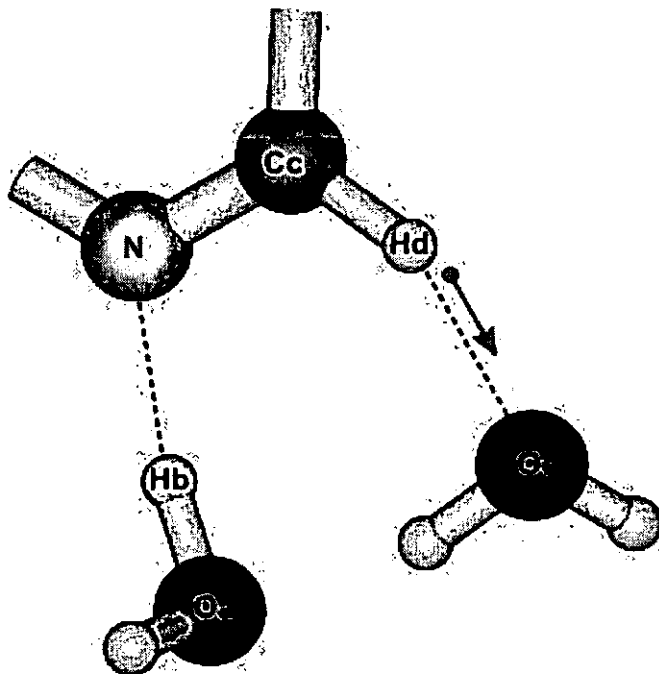
Figura V.1.14. “Stretching” Oa-Hb en los complejos solvatados ($n=1-5$) (S1-S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



Por otro lado, las variaciones observadas en las frecuencias, son paralelas a la variación de la fuerza de la interacción N-Hb, como evidencia el valor de ρ_b , ver Figuras V.1.12a. y V.1.12b. En otras palabras, la disminución de las constantes de fuerza asociadas a la disminución de frecuencias, se debe a la interacción N-Hb, que facilita el movimiento de Hb entre Oa y N.

Respecto al “**stretching**” Cc-Hd, la Tabla V.1.6 muestra que los complejos solvatados sufren muy pequeña variación, con una pequeña intensidad (6% a lo sumo) y con un valor de frecuencia alrededor de 3150 cm^{-1} . Este modo se recoge en la Figura V.1.15.

Figura V.1.15. “Stretching” Cc-Hd para los complejos solvatados ($n=1-5$) (S1-S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



Para los complejos protonados, el movimiento de Hb entre Oa y N se describe mejor como un “**stretching**” N-Hb, más que como un “stretching” Oa-Hb, debido a la transferencia protónica. El análisis de los modos normales muestra que ahora este modo puede considerarse principalmente como un “stretching” N-Hb, asociado a la piridina, ver Figura V.1.16. La Tabla V.1.6. muestra que las correspondientes frecuencias de vibración se desplazan hacia el rojo en todos los complejos cuando comparamos con los análogos solvatados. Por lo tanto, el protón se mueve más fácilmente. Para los clusters de agua de hasta tres moléculas de agua, el “stretching” N-Hb disminuye en frecuencia e intensidad con el número de moléculas de agua, desde 3357 cm^{-1} (100%) hasta 3030 cm^{-1} (47%). Estos valores, pueden compararse con los 3553 cm^{-1} determinados para el “stretching” N-H en la piridina protonada en

vacío, a nivel B3LYP/cc-pVTZ [152]. Por lo tanto, al aumentar el número de moléculas de agua la frecuencia disminuye y el protón se mueve más fácilmente. Cuando aparecen dos anillos en la estructura ($n=4$ y 5), la intensidad alcanza el 100%, ver Tabla V.1.6. En el caso de $n=4$, el movimiento de “stretching” **N-Hb** aparece aislado, ver Figura V.1.16. Sin embargo, para el caso de $n=5$, el “stretching” N-H está asociado a un “stretching” O-H, ver Figura V.1.17. Éste corresponde al enlace de hidrógeno que une las dos moléculas de agua cercanas al N. Esto produce dos modos de vibración, ver Tabla V.1.6. El primero corresponde a los “stretching” asimétricos N-H y O-H a 2820 cm^{-1} (100% de intensidad). El segundo corresponde a los “stretching” simétricos N-H y O-H a 2983 cm^{-1} (44% de intensidad).

Figura V.1.16. “Stretching” N-Hb para los complejos protonados pir- $n(\text{H}_2\text{O})$, con $n=1-4$ (P1- P4). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

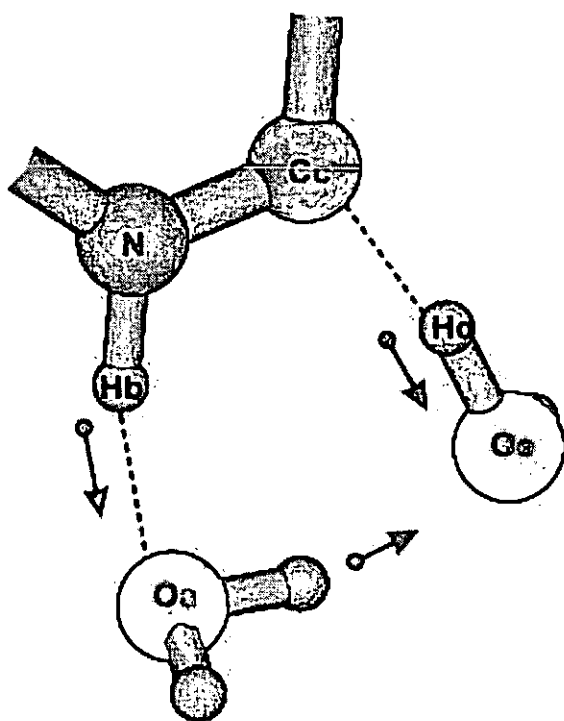
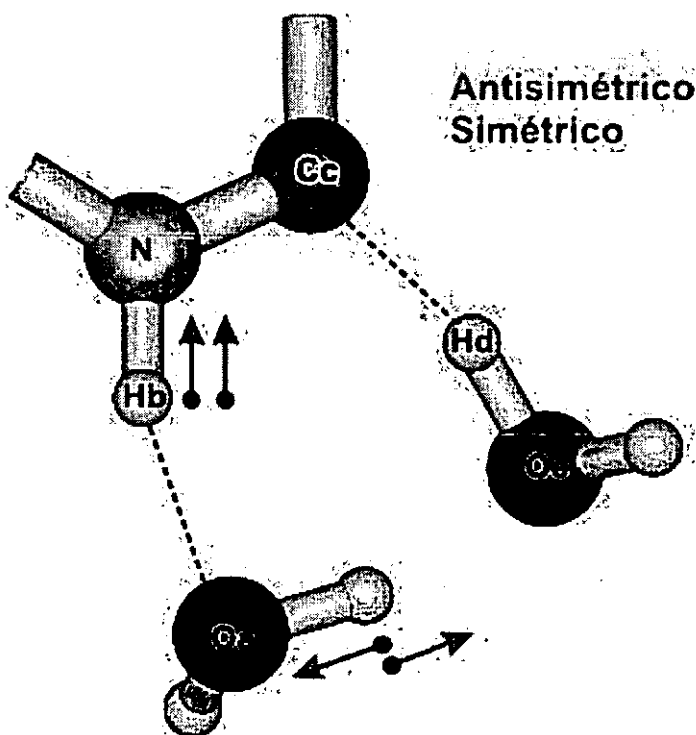


Figura V.1.17. “Stretching” N-Hb simétrico y antisimétrico en el complejo protonado pir-5H₂O (P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



La posición de Hd entre Cc y Oe, en las formas protonadas, puede considerarse como un “stretching” **Hd-Oe**. Esto se debe a la cuasi-transferencia del Hd desde Cc a Oe. En los complejos con $n=1$ a 3, pueden identificarse fácilmente los “stretching” Hd-Oe, ver Figura V.1.18. Las intensidades relativas alcanzan el 100% y la frecuencia disminuye desde 3214 cm^{-1} ($n=1$) hasta 2518 cm^{-1} ($n=3$), ver Tabla V.1.6. Cuando se consideran los clusters de $n=4$ y 5 y aparecen los dos anillos en la estructura, el comportamiento cambia radicalmente. Ahora, no hay modo que pueda identificarse con el “stretching” Hd-Oe. En vez de eso, se observa que la posición relativa entre Cc, Hd y Oe está dada por una pareja de movimientos de “**bending**”, ver Figura V.1.19. Estos aparecen claramente en el espectro, con una intensidad del 98% (para $n=5$), y una frecuencia alrededor de 1300 cm^{-1} .

Figura V.1.18. "Stretching" Hd-Oe para los complejos protonados pir- $n(\text{H}_2\text{O})$ con $n=1-3$ (P1, P2 y P3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

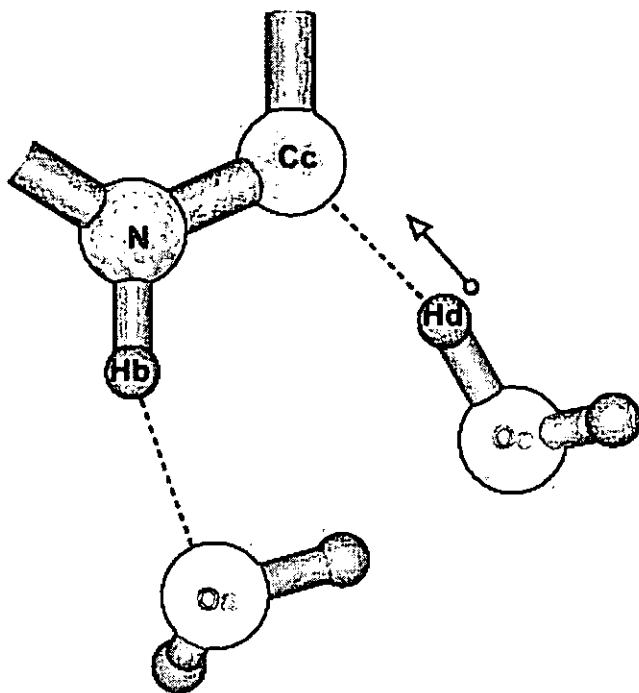
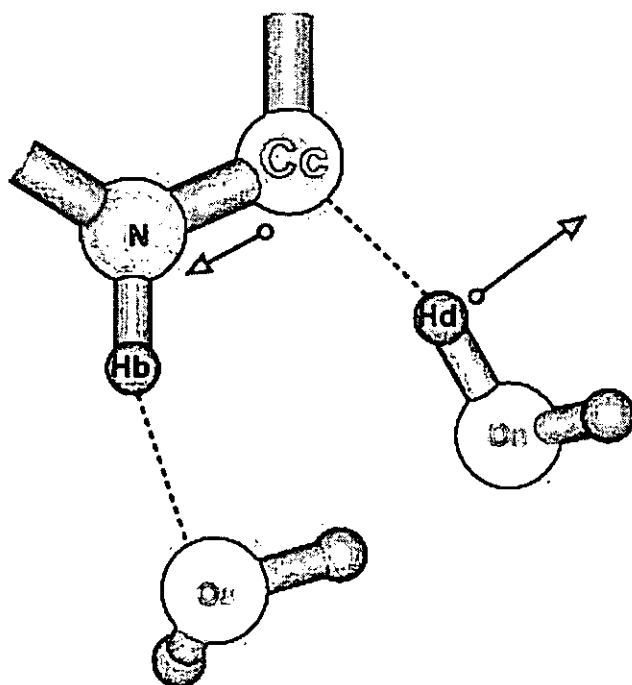


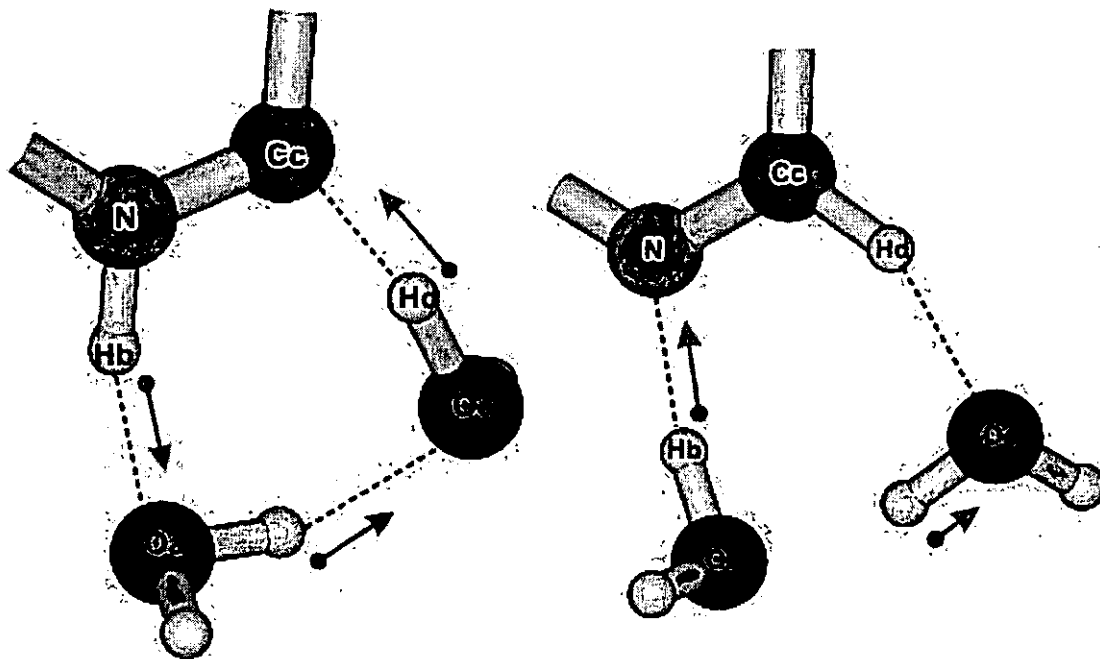
Figura V.1.19. "Bending" Cc-Hd-Oe para los complejos protonados pir- $n(\text{H}_2\text{O})$ con $n=4$ y 5 (P4 y P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



Los correspondientes modos de vibración, ver Figura V.1.19, muestran que estos “bending” Cc-Hb-Oe están asociados principalmente a las deformaciones del anillo piridínico. Este comportamiento está en consonancia con la recuperación del carácter covalente del enlace Cc-Hd, discutida previamente, cuando se forman los dos anillos de agua. Por lo tanto, el movimiento de Hd está más asociado al anillo de piridina que a los clusters de agua.

Además de las bandas discutidas anteriormente, algunas otras características se pueden observar en el espectro vibracional de los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ con $n > 1$. En el pir- $2\text{H}_2\text{O}$ aparece un nuevo modo de “stretching” asociado al **enlace de hidrógeno** que une las dos moléculas de agua, ver Figura V.1.20. Para las estructuras solvatadas/protonadas aparece a 3492 cm^{-1} / 3207 cm^{-1} con intensidades del 52% / 53%, respectivamente. Esto puede interpretarse como un resultado de la transferencia protónica entre los dos átomos de oxígeno.

Figura V.1.20. “Stretching” asociado al enlace de hidrógeno para el complejo pir- $2\text{H}_2\text{O}$ en los casos solvatado (S2) y protonado (P2). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



El siguiente complejo, el pir-3H₂O, exhibe en su estructura solvatada, tres bandas fuertes a 3223, 3362 y 3447 cm⁻¹, con intensidades relativas de 100, 59 y 40%, ver Tabla V.1.6. Estas bandas corresponden respectivamente a un “stretching” Hb-Oa y a “stretchings” O-H de los dos enlaces de hidrógeno que unen las tres moléculas de agua, ver Figura V.1.21. En la estructura protonada, al igual que en la anterior, se observan tres bandas cercanas centradas a más bajas frecuencias: 3030, 3112 y 3222 cm⁻¹, con intensidades relativas del 47, 79 y 25%, ver Tabla V.1.6. Los tres modos son, respectivamente un “stretching” N-Hb y los “stretching” O-H mencionados anteriormente, ver Figura V.1.22. Estos tres modos de vibración sugieren una transferencia protónica coordinada a través de los enlaces de hidrógeno de la estructura [130, 136].

Figura V.1.21. Movimientos de “stretching” Hb-Oa y de los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el complejo pir-3H₂O en sus forma solvatada (S3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

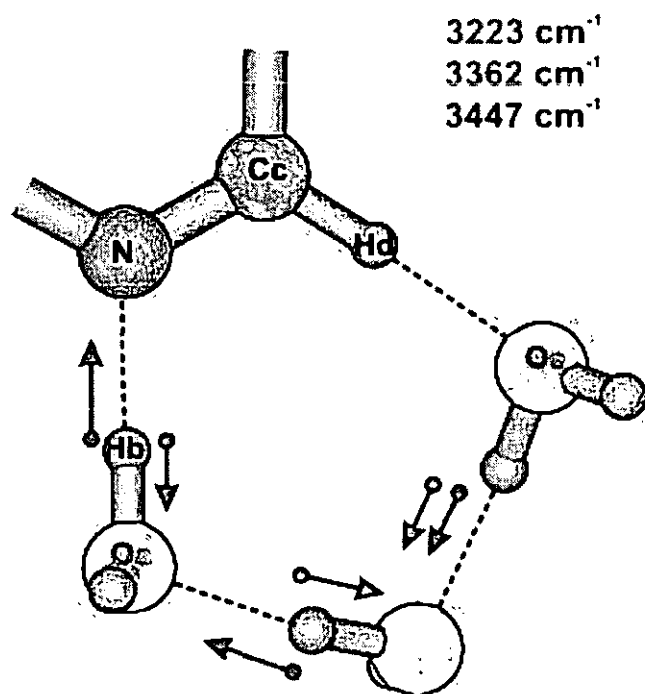
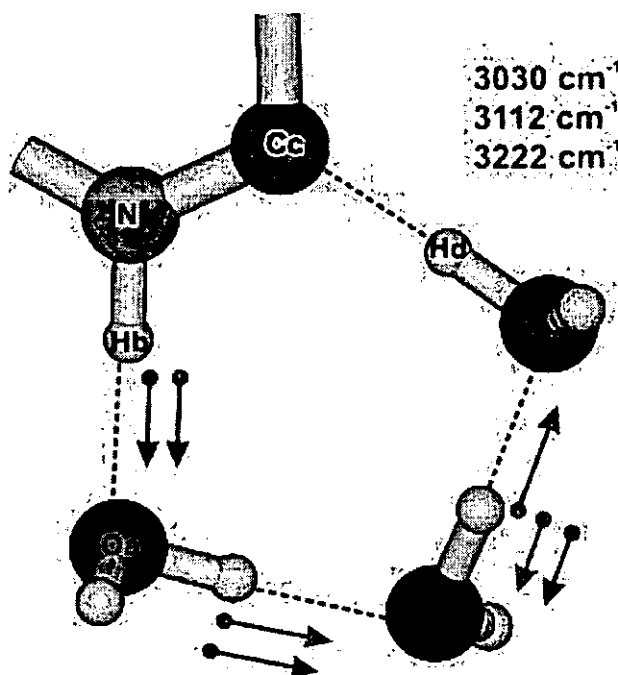
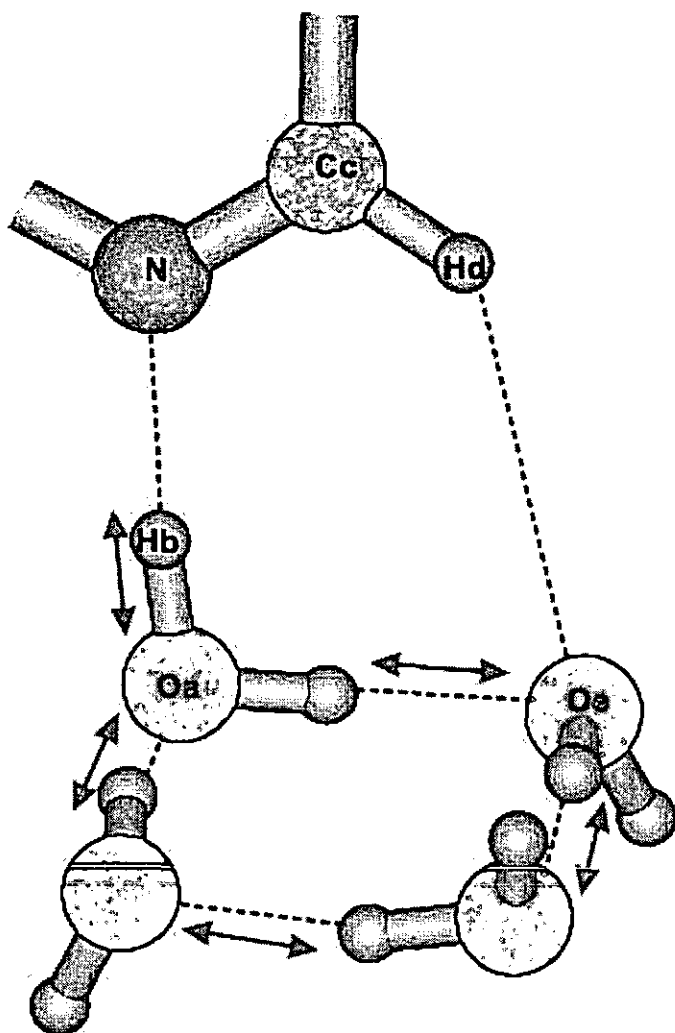


Figura V.1.22. Movimientos de "stretching" N-Hb y de los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el complejo pir-3H₂O en su forma protonada (P3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



En el pir-4H₂O la situación es más compleja. Ahora, en la forma solvatada, hay un grupo de tres bandas asociadas con "stretchings" O-H de los enlaces de hidrógeno que definen el anillo de cuatro moléculas de agua, ver Figura V.1.23. Estas bandas aparecen a 3103, 3241 y 3306 cm⁻¹, con unas intensidades relativas de 23, 100 y 40%, ver Tabla V.1.6. Además, se localiza otra banda a 3540 cm⁻¹ (22%), que involucra al enlace Oa-Hb, y los "stretching" O-H de los enlaces de hidrógeno, que unen las cuatro moléculas de agua que definen el anillo con la piridina. En la forma protonada, aparece un grupo de cuatro bandas: 3213, 3334, 3406 y 3498 cm⁻¹, con unas intensidades relativas del 21, 51, 29 y 22%, respectivamente, ver Tabla V.1.6. Estas vibraciones, corresponden a los "stretching" O-H entre el anillo de cuatro moléculas de agua. Los datos anteriores sugieren que en este complejo tiene lugar una doble transferencia protónica que involucra a los dos anillos de la estructura.

Figura V.1.23. "Stretching" del Oa-Hb y del enlace de hidrógeno del complejo pir-4H₂O solvatado (S4). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ



Finalmente, el complejo pir-5H₂O exhibe un "stretching" Oa-Hb en la estructura solvatada a 3314 cm⁻¹ (75%), ver Tabla V.1.6. Cercana a esta banda, hay otras dos a 3217 y 3285 cm⁻¹, con intensidades relativas del 100 y del 30 % respectivamente, tal y como recoge la Tabla V.1.6. Estas bandas corresponden a los "stretching" O-H en los enlaces de hidrógeno que definen el anillo formado por cuatro moléculas de agua, ver Figura V.1.24. Además, aparecen dos picos a 3475 y 3557 cm⁻¹, con unas intensidades relativas del 20 y 28% respectivamente, ver Tabla V.1.6, que corresponden a los "stretching" O-H de los dos enlaces de hidrógeno entre las tres moléculas de agua que forman el anillo con la piridina. En la forma protonada aparecen dos bandas a 2820 y 2983 cm⁻¹, con unas intensidades relativas del 100 y 44% respectivamente, ver

Tabla V.1.6. Estos modos representan la transferencia protónica desde el N piridínico hasta el anillo formado por las tres moléculas de agua, ver Figura V.1.25. Además, al igual que en el complejo pir-4H₂O, se observa un grupo de cuatro bandas que aparecen a 3240, 3370, 3448 y 3459 cm⁻¹, con unas intensidades relativas del 20, 34, 7 y 47%, respectivamente. Éstas, corresponden a mezclas de “stretchings” O-H de los enlaces de hidrógeno que mantienen unido el anillo formado por cuatro moléculas de agua.

Figura V.1.24. “Stretching” Oa-Hb y “stretchings” involucrando al anillo de cuatro moléculas de agua en el complejo pir-5H₂O solvatado (S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.

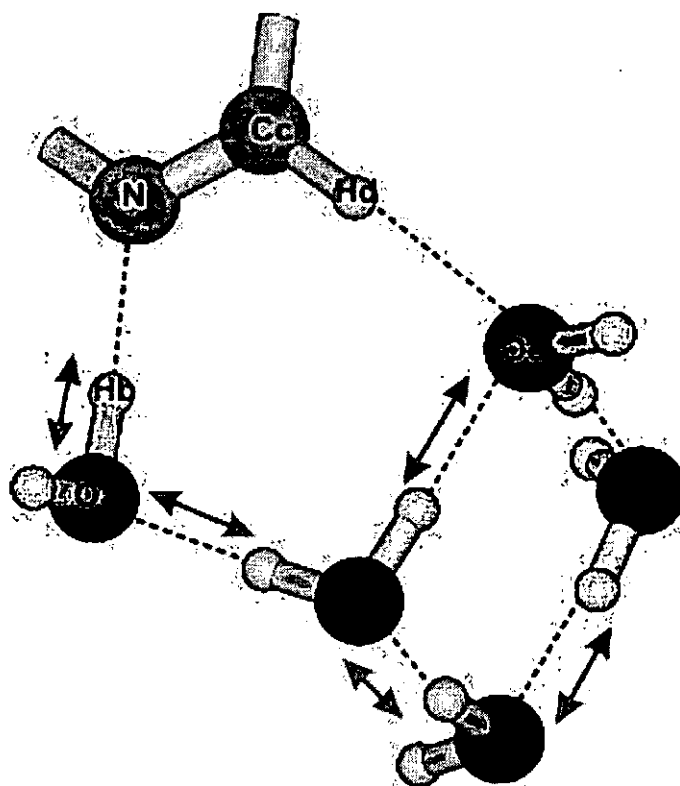
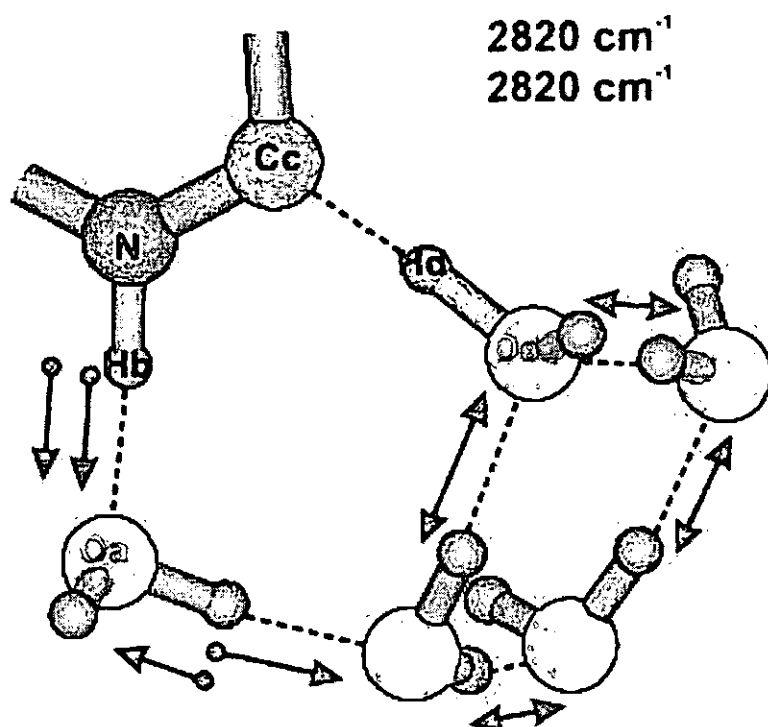


Figura V.1.25. "Stretchings" asociados al Hb y al anillo de cuatro moléculas de agua en el complejo pir-5H₂O protonado (P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



Los modos de vibración que presentan las estructuras solvatadas y protonadas sugieren, de nuevo, un mecanismo de doble transferencia protónica. El mecanismo implica una migración del protón que involucra a las moléculas de agua. Esta migración recuerda los resultados experimentales de Rini y colaboradores [153] relativos al papel activo de la esfera de hidratación en reacciones ácido base fotoiniciadas entre un donante de protón aniónico y el ión acetato.

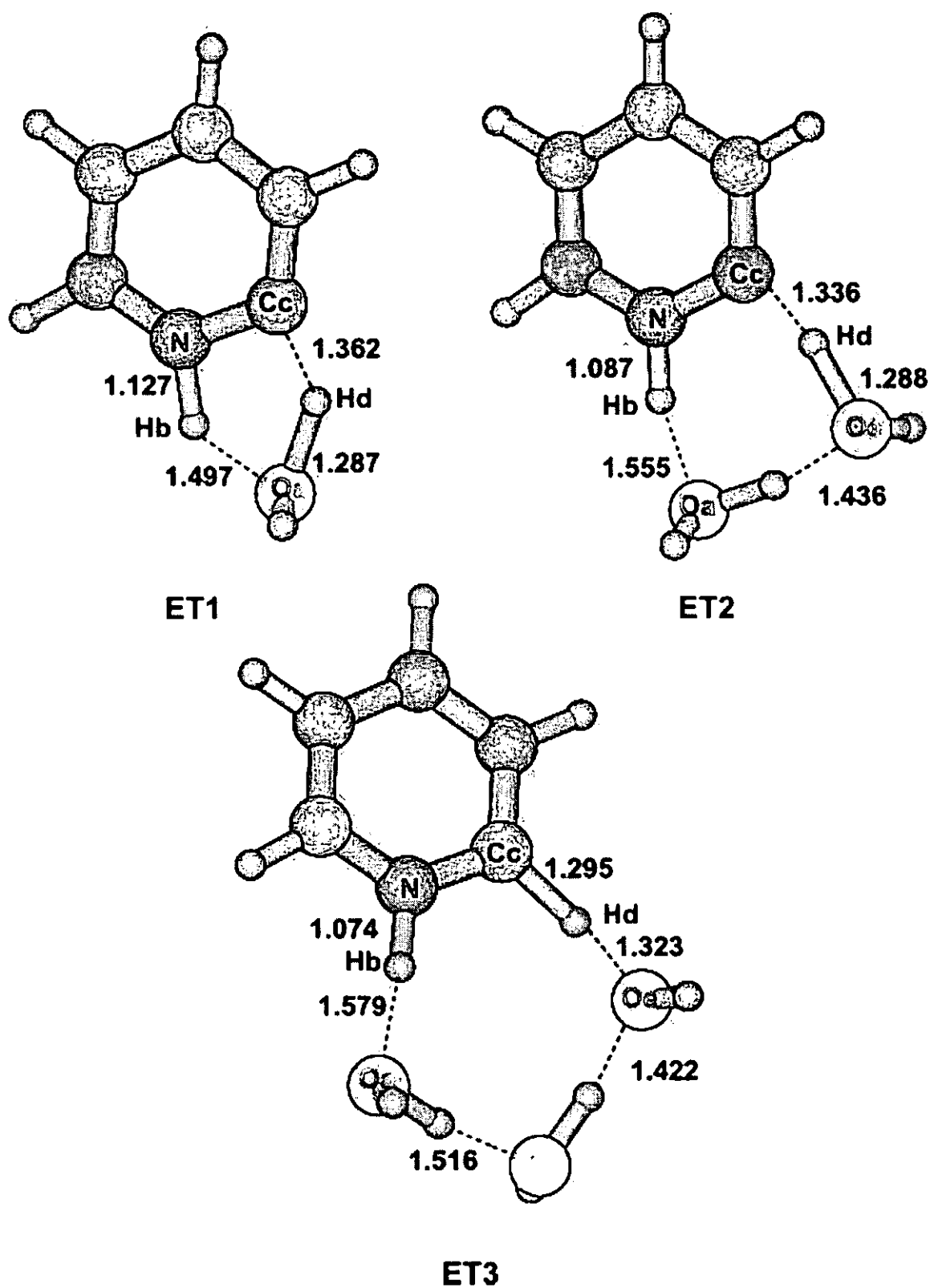
El intervalo de frecuencias de las bandas correspondientes a los "stretchings" entre moléculas de agua para los clusters de $n=4$ y $n=5$ concuerdan con la ancha banda encontrada en el agua líquida entre 3000 cm⁻¹ y 3800 cm⁻¹ [154].

2. CINÉTICA

Para determinar el camino sobre la hipersuperficie de energía potencial que une las estructuras S (desprotonadas o solvatadas) y P (protonadas), se usa el método CHAIN [91] a nivel semi-ab-initio (SAM1) [38]. Los puntos estacionarios (estados de transición y mínimos) así determinados, se refinan con B3LYP/cc-pVDZ, calculando el camino de reacción para comprobar que el ET une los reactivos y los productos adecuados.

Para los clusters de hasta tres moléculas de agua se encuentra un estado de transición (ET) entre las estructuras S y P, como vemos en la Figura V.2.1.

Figura V.2.1. Estados de transición para el proceso de protonación de la piridina en clusters de n moléculas de agua con $n=1-3$ (ET1, ET2 y ET3). En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ.



En los clusters de cuatro y cinco moléculas de agua, aparecen dos estados de transición y con un nuevo mínimo entre ellos, correspondiendo a una nueva estructura solvatada, ver Figuras V.2.2 y V.2.3,

Figura V.2.2. Estados de transición y nuevo mínimo para el proceso de protonación de la piridina en clusters de cuatro moléculas de agua. En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM.

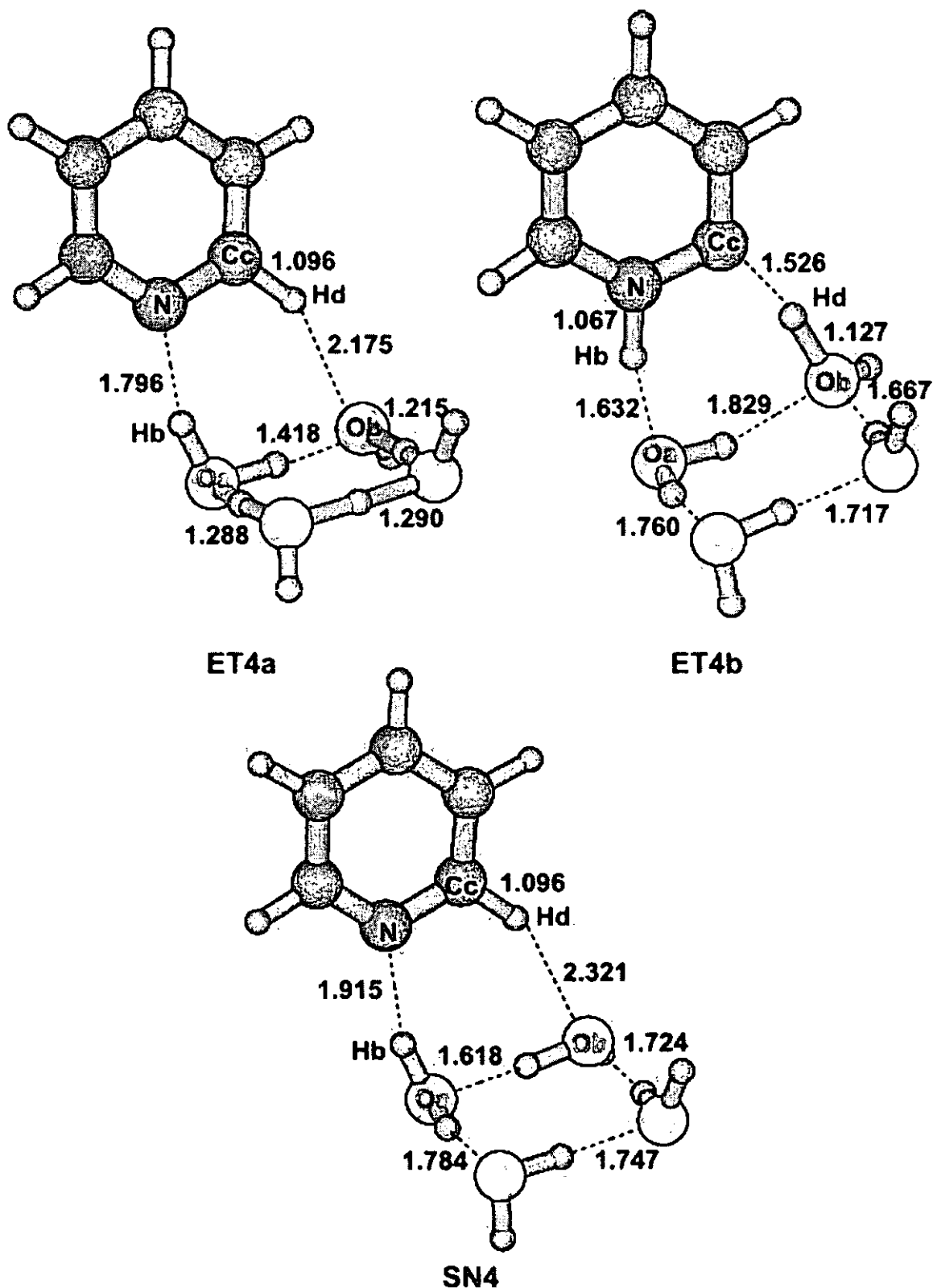
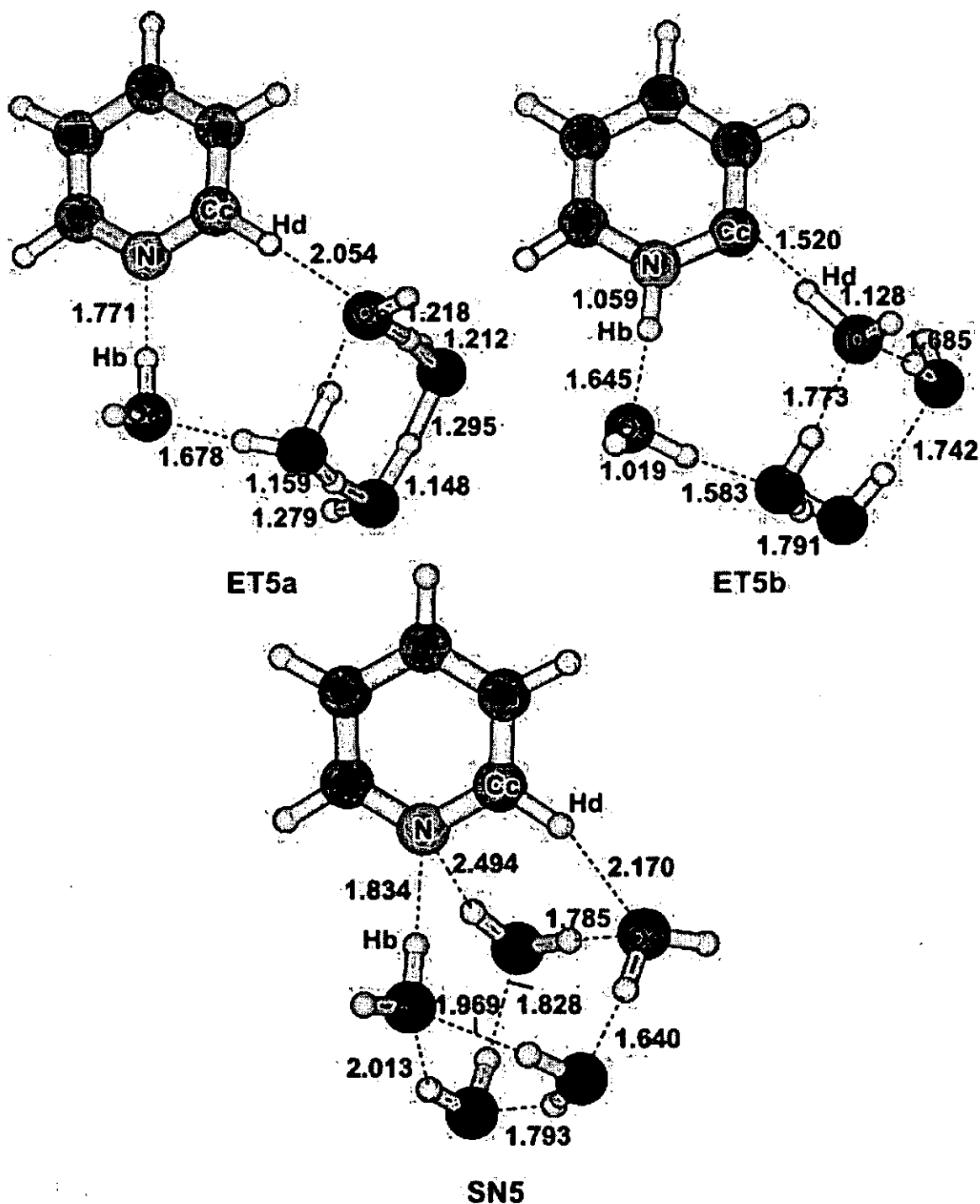


Figura V.2.3. Estados de transición y nuevo mínimo para el proceso de protonación de la piridina en clusters de cinco moléculas de agua. En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM.



En todos los casos, el cluster de moléculas de agua se enlaza a la piridina por dos puntos: por el N piridínico y por el H en orto en el anillo piridínico. Fernández-Berridi y colaboradores [128], trabajando a nivel B3LYP/6-311+G(d,p) encontraron que esos mismos puntos de unión son los que se usan para formar el complejo más estable entre la piridina y el ácido fórmico.

Para caracterizar estas nuevas estructuras se usa la teoría AIM. La Tabla V.2.1 recoge los resultados para las interacciones entre la piridina y el cluster de moléculas de agua. En las estructuras de los ET's desde $n=1$ a 3, la teoría AIM identifica un anillo que involucra las moléculas de agua, al N piridínico y al C en orto en el anillo de piridina. En los tres casos, los ET's muestran un N protonado, con la distancia N-H disminuyendo con 'n' desde 1,127 Å hasta 1,074 Å. Los valores de ρ_b son: 0,240, 0,270 y 0,280 u.a., respectivamente. El aumento de la ρ_b y su relación con el orden de enlace, explican la disminución de las distancias N-H. Además, en los tres casos $\nabla^2 \rho_b$ es negativa, evidenciando una interacción compartida (enlace covalente). Se observa también una gran distancia entre el C en orto y su H (C-H), de acuerdo con la transferencia protónica observada en las estructuras protonadas vistas anteriormente en las Figuras V.1.12a. y V.1.12b. Esta distancia disminuye con 'n' desde 1,362 hasta 1,295 Å. Los valores de ρ_b son de 0,148, 0,159 y 0,174 u.a., respectivamente. Una vez más, el aumento de ρ_b explica la disminución de la distancia C-H. También, $\nabla^2 \rho_b$ es negativo, evidenciando una interacción covalente.



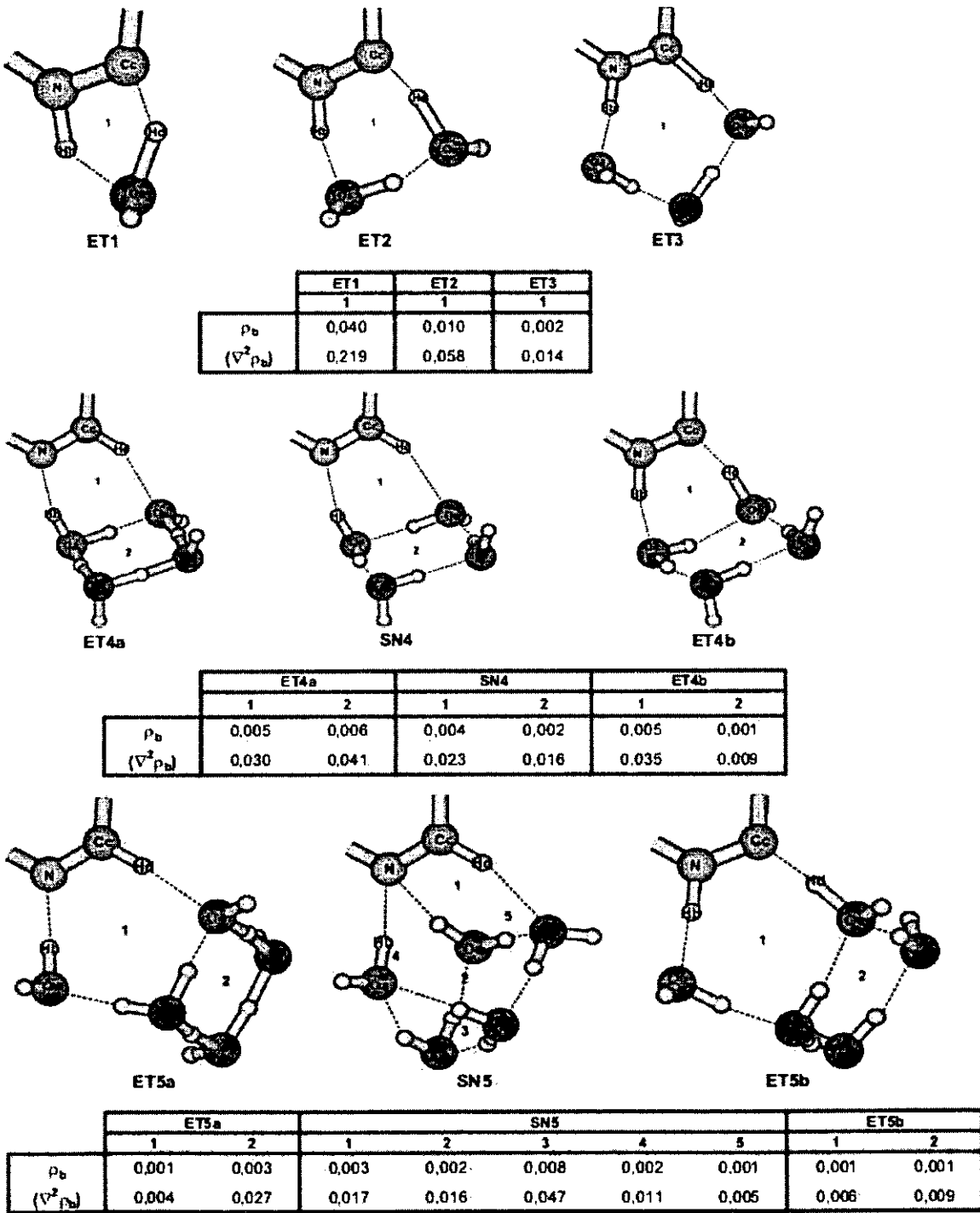
Tabla V.2.1. Valor de ρ_b en los PCE's para las interacciones más importantes de los nuevos puntos estacionarios (estados de transición, ET's, y estructuras solvatadas nuevas, SN) identificados en los complejos pir- nH_2O ($n=1-5$). Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a. La nomenclatura usada es la definida en la Figura IV.3.6.

		N-Hb	Oa-Hb	Cc-Hd	Oe-Hd
ET1	ρ_b	0,2398	0,0852	0,1485	0,1457
	($\nabla^2\rho_b$)	-0,9099	0,1359	-0,3238	-0,1558
ET2	ρ_b	0,2697	0,0697	0,1591	0,1407
	($\nabla^2\rho_b$)	-1,1791	0,1581	-0,4122	-0,1179
ET3	ρ_b	0,2800	0,0643	0,1743	0,1273
	($\nabla^2\rho_b$)	-1,2728	0,1639	-0,5197	-0,0386
ET4a	ρ_b	0,0430	0,3087	0,2824	0,0184
	($\nabla^2\rho_b$)	0,1148	-1,9064	-1,1378	0,0502
SN4	ρ_b	0,0325	0,3241	0,2822	0,0137
	($\nabla^2\rho_b$)	0,0939	-2,0379	-1,1137	0,0357
ET4b	ρ_b	0,2813	0,0530	0,0968	0,2335
	($\nabla^2\rho_b$)	-1,4801	0,1846	0,1530	-0,6775
ET5a	ρ_b	0,0446	0,3299	0,2619	0,0182
	($\nabla^2\rho_b$)	0,1519	-2,4100	-0,6995	0,0882
SN5	ρ_b	0,0390	0,3147	0,2835	0,0177
	($\nabla^2\rho_b$)	0,1065	0,1065	-1,1447	0,0510
ET5b	ρ_b	0,2862	0,0508	0,0982	0,2317
	($\nabla^2\rho_b$)	-1,5713	0,1775	0,1507	-0,6723

En los estados de transición ET1 a ET3 se encuentra un solo punto crítico de anillo (PCA), ver Figura V.2.4.



Figura V.2.4. Valor de ρ_b de los PCA's para los nuevos puntos estacionarios (ET's y mínimos) identificados en los complejos pir- nH_2O ($n=1-5$). Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM.



A fin de determinar la semejanza estructural de los estados de transición con los reactivos y productos, se han realizado cálculos de semejanza molecular usando el índice de semejanza molecular, tipo-Carbó [155], definido en el paquete Hex [156]. En éste, cada molécula se representa usando funciones paramétricas en tres dimensiones (basadas en expansiones de funciones de bases reales polares esféricas ortogonales), codificando la superficie, la carga electrostática y las distribuciones de potencial. Esto permite que cada propiedad pueda ser representada por un vector de coeficientes. Hex aplica un proceso de un acoplamiento molecular ("molecular docking") y busca el solapamiento máximo de las funciones paramétricas moleculares [157]. La semejanza se determina en función de los resultados de solapamiento, usando un volumen de solapamiento normalizado en el intervalo [-1000, 0]. El más cercano a -1000 tendría la semejanza más alta. La Tabla V.2.2 muestra los resultados de comparar las estructuras más estables solvatadas (S) y protonadas (P) con los correspondientes estados de transición (ET's). Los resultados indican que para los complejos con $n=1-3$, los ET's están más cercanos a la estructura protonada que a la solvatada.

Tabla V.2.2. Índices de semejanza molecular de los complejos solvatados y protonados de la pir- $n(\text{H}_2\text{O})$ con $n=1-5$.

n	S-ET	P-ET
1	-803,6	-856,8
2	-815,1	-831,8
3	-804,7	-820,2
4	-798,4	-827,7
5	-754,9	-790,4

Para los complejos con cuatro y cinco moléculas de agua las Figuras V.2.2 y V.2.3 muestran los dos estados de transición (ETa y ETb), así como el nuevo mínimo entre ellos. La existencia de dos estados de transición está en

concordancia con la doble transferencia protónica sugerida por el estudio de los modos normales de vibración en el apartado anterior (V.1.). Para estos complejos, se aplica el análisis AIM localizándose los puntos críticos de enlace (PCE's), ver Tabla V.2.1, y los puntos críticos de anillo (PCA's), ver Figura V.2.4. En los complejos considerados (pir-4H₂O y pir-5H₂O), se observan dos anillos que involucran la molécula de agua, ver Figuras V.2.2, V.2.3 y V.2.4, evidenciados por dos PCA's. El primero involucra al N piridínico y el segundo se forma sólo con moléculas de agua. En todos los casos, ETa involucra al segundo anillo y ETb al primero. En otras palabras, ETa representa una transferencia protónica concertada entre el anillo de las moléculas de agua y ETb corresponde a la transferencia de un protón desde la molécula de agua hasta el N piridínico y a la abstracción de un protón del C en orto por otra molécula de agua.

Este mecanismo de transferencia protónica está dentro del marco de la movilidad de protones e hidroxilos entre moléculas de agua con enlaces de hidrógeno, descrito los mecanismo de difusión estructural de Grotthus [130] y Moisés [136]. Recientemente, la movilidad de los iones H₃O⁺ y OH⁻ en disolución acuosa se analizó mediante cálculos Car-Parrinello de dinámica molecular [132, 158], considerando cada ión rodeado de 31 moléculas de agua. Estos estudios han mostrado que los mecanismos de transporte de H₃O⁺ y OH⁻ son claramente diferentes, aunque ambos involucran la transferencia protónica entre el entorno de la molécula de agua. El presente mecanismo de ionización, que conduce a la protonación de la piridina, involucra la transferencia protónica entre moléculas de agua a lo largo de los enlaces de hidrógeno, debido a la interconversión entre enlaces covalentes e iónicos, similares a los observados en las referencias [132, 158].

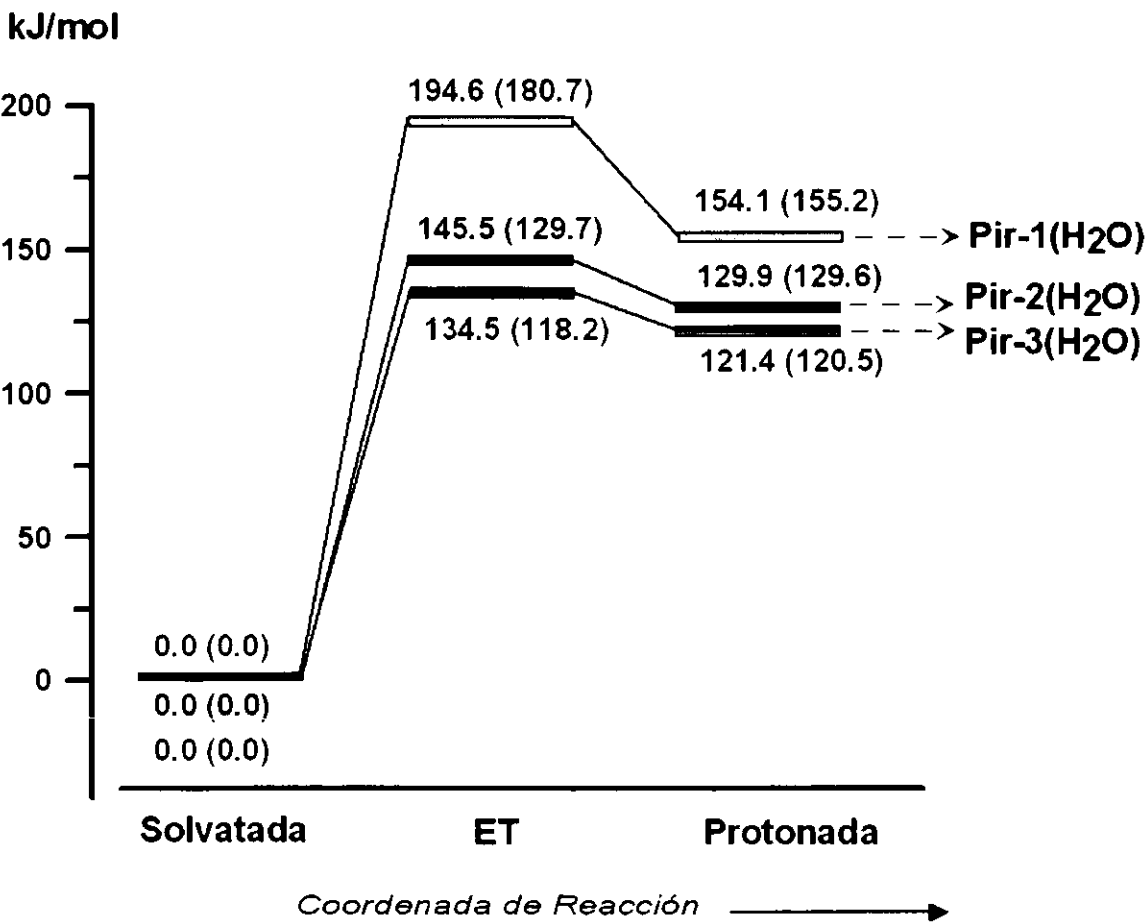
Respecto a la nueva estructura solvatada encontrada entre ETa y ETb se encuentra una interesante diferencia entre los complejos con n=4 y n=5. Para n=4, la teoría AIM identifica varias interacciones enlazantes correspondientes a interacciones simples (ningún átomo está involucrado en más de un enlace), ver Figura V.2.4. Sólo se encuentran tres anillos entre las

moléculas de agua, ver Figuras V.2.2. y V.2.4 evidenciados por sus correspondientes PCA's.

Para $n=5$, la teoría AIM encuentra dos átomos que involucran una interacción doblemente enlazante, ver Figuras V.2.3. y V.2.4. Uno de los átomos es el N de la piridina, que se enlaza a los hidrógenos de dos moléculas de agua. El primer enlace (N-H: 1,834 Å) posee un valor de ρ_b en el PCE de 0,039 u.a. La otra distancia (N-H: 2,494 Å), posee una ρ_b de 0,009 u.a. En ambos casos, $\nabla^2\rho_b$ es positiva, evidenciando una interacción de capa cerrada típica de enlace de hidrógeno. Puesto que ρ_b se relaciona con el concepto de orden de enlace [104], el alto valor en el primer enlace explica la diferencia entre ambas distancias de enlace. El análisis AIM sugiere que la molécula de agua, donde hay dos pares de electrones solitarios en el oxígeno, se usa para formar dos enlaces más con otras moléculas de agua. Estos enlaces muestran unas distancias O-H de 1,969 y 2,013 Å, respectivamente, ver Figura V.2.3. Los valores correspondientes de ρ_b son 0,023 y 0,026 u.a. En ambos casos, $\nabla^2\rho_b$ es positiva, típica de enlace de hidrógeno. La diferencia de ρ_b explica, de nuevo, la diferencia en las longitudes de enlace. Ahora hay seis PCA's. Esta nueva estructura solvatada parece ser más estable geométricamente que la obtenida anteriormente.

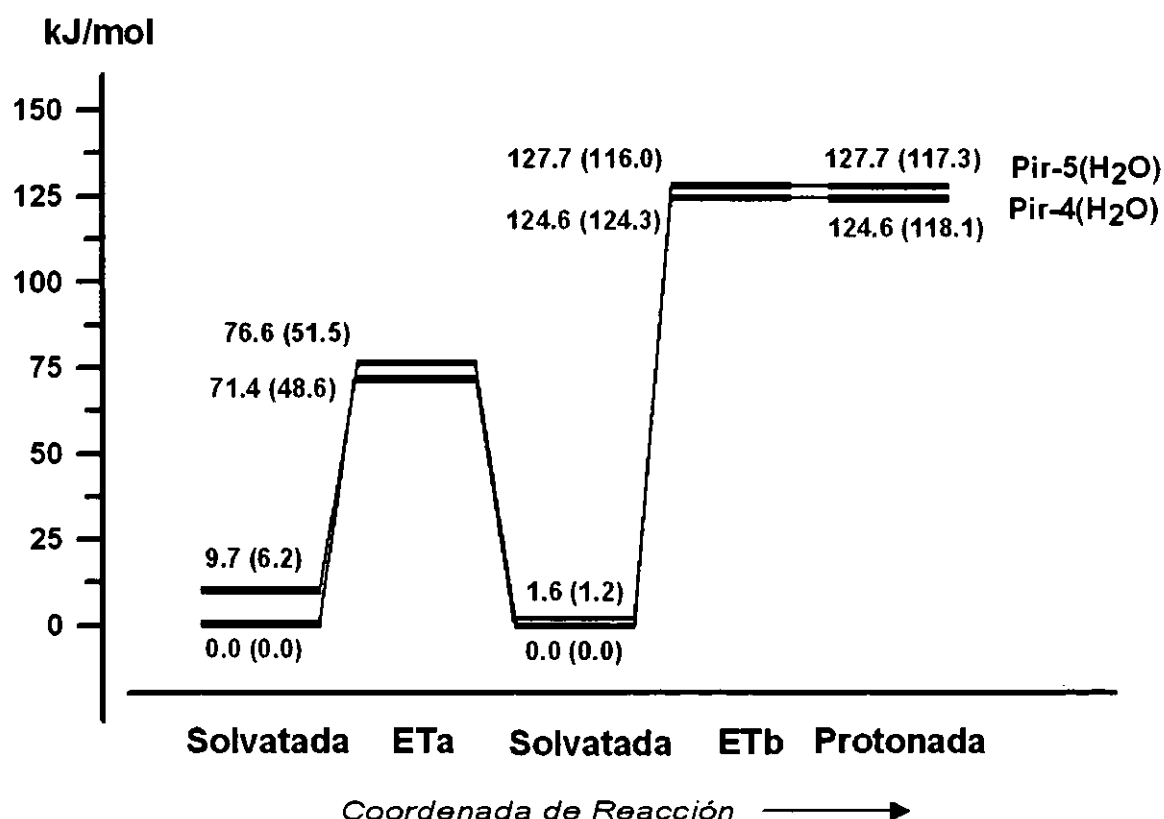
Desde el punto de vista energético se calcula el perfil de la reacción de protonación de la piridina, siguiendo hacia delante y hacia atrás la coordenada de reacción desde los ET's obtenidos, identificando los mínimos encontrados. Los resultados se muestran en las Figuras V.2.5. y V.2.6.

Figura V.2.5. Perfil energético del camino de reacción desde las estructuras solvatadas a las protonadas para los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ con $n=1-3$. El diagrama muestra diferencias de energía total. Entre paréntesis, se recogen las diferencias de energía total incluyendo la ZPE. Todos los datos en kJ/mol.



Para los complejos con uno, dos y tres moléculas de agua se observa que la energía de activación, E_a , (medida desde el fondo del pozo de potencial) disminuye desde 194,6 kJ/mol hasta 134,5 kJ/mol al aumentar n , ver Figura V.2.5. Por otro lado, se considera la variación de energía medida desde el nivel vibracional más bajo, esto es, la variación de energía interna a 0K (ΔU_0). Así, se evalúa la ZPE para cada punto, incorporándola al cálculo de la energía total. Los resultados muestran que ΔU_0 disminuye al aumentar n , desde 180,2 kJ/mol hasta 118,2 kJ/mol. Teniendo en cuenta la teoría del estado de transición, esta disminución de energía está relacionada con el aumento de la constante cinética para los procesos de protonación. Es decir, la velocidad de la reacción de protonación aumenta con el número de moléculas de agua.

Figura V.2.6. Perfil energético del camino de reacción desde las estructuras solvatadas a las protonadas para los complejos pir- nH_2O con $n=4-5$. El diagrama muestra diferencias de energía total. Entre paréntesis, se recogen las diferencias de energía total incluyendo la ZPE. Todos los datos en kJ/mol.



Los perfiles energéticos para los procesos de protonación en los complejos con cuatro y cinco moléculas de agua se recogen en la Figura V.2.6. Para el complejo pir-4H₂O, la nueva estructura solvatada es ligeramente menos estable que la estructura solvatada encontrada en los cálculos anteriores, ver apartado V.1 de esta memoria. La estructura protonada, se alcanza desde esta nueva estructura solvatada, a través de ETb, con una barrera de activación, $E_a/\Delta U_0$, de 123,0 / 123,1 kJ/mol, ver Figura V.2.6. Este proceso de protonación ocurre en dos pasos a través de ETa y ETb. El segundo paso, más alto en energía, es el que determina la velocidad del proceso.

En el caso de pir-5H₂O, la situación difiere. La nueva estructura solvatada se convierte en el mínimo global de energía (como sugieren los datos estructurales), siendo 9.7 kJ/mol menor que la estructura solvatada original. En este caso la barrera de activación, ΔU_0 , para ETb es de 127,1/117,3 kJ/mol, ver Figura V.2.6. De acuerdo a estos resultados, la protonación de la piridina partiendo de la estructura solvatada, en grandes clusters de agua, parece involucra un solo paso mecanístico.

La existencia de esta nueva estructura solvatada en el complejo con cinco moléculas de agua hace necesario revisar la variación del potencial ΔU_0 frente al número de moléculas de agua 'n', obtenida previamente, ver Ecuación (206). Así, se han rectificado los datos de ΔU_0 usando el nuevo valor para el complejo de pir-5H₂O (117,3 kJ/mol). El resultado obtenido es el siguiente (teniendo en cuenta que $\Delta U_0 = A \exp[B/n]$): $A = 108,0$ kJ/mol y $B = 0,3614$, con un coeficiente de correlación $R = 0,9984$. Estos resultados pueden compararse con los previos, $A = 105,6$ kJ/mol, $B = 0,3888$, con un coeficiente de correlación $R = 0,9931$. El mayor valor de R indica una mejor correlación. Así, es mucho más clara la comparación de la suma residual de cuadrados (SRC) La anterior curva, Figura V.1.13., mostraba un valor para la SRC de 16,1 (kJ/mol)², que comparamos con los 3,2 (kJ/mol)² obtenidos ahora. Claramente, el nuevo dato de ΔU_0 se ajusta mucho mejor a la variación propuesta que el anterior.

Para los complejos con cuatro y cinco moléculas de agua, el estado de transición ETb, está energéticamente más cercano a la estructura protonada

que a la solvatada. La Tabla V.2.3 compara estructuralmente el ETb con sus correspondientes estructuras solvatadas y protonadas. El resultado de los índices de semejanza estructural es que el estado de transición está estructuralmente más próximo a las formas protonadas que a las solvatadas. Esto puede explicarse considerando la frecuencia vibracional correspondiente al movimiento a lo largo de la coordenada de reacción. La Tabla V.2.2 recoge dichas frecuencias de vibración para los ET's y para los complejos protonados resultantes.

Tabla V.2.3. Frecuencias fundamentales de vibración, en cm^{-1} , en los complejos pir- $n(\text{H}_2\text{O})$ con $n=1-5$ para el modo normal correspondiente a la coordenada de reacción. Se recogen los datos correspondientes a los ETb y para los complejos protonados.

	ETb	Protonada
Pir-1H₂O	-1433,6	89,6
Pir-2H₂O	-974,3	65,2
Pir-3H₂O	-663,8	34,3
Pir-4H₂O	-121,2	28,0
Pir-5H₂O	-67,2	18,9

Puede observarse que el valor absoluto de la frecuencia para los ET's disminuye (en valor absoluto) desde 1433,6 (pir-1H₂O) a 67,2 cm^{-1} (pir-5H₂O). Además, las correspondientes frecuencias de los complejos protonados disminuyen desde 89,6 hasta 18,9 cm^{-1} . Es decir, la diferencia de frecuencias de vibración entre el ET y la forma protonada disminuye cuando el número de moléculas de agua en los complejos aumenta. Puesto que la frecuencia es proporcional a la segunda derivada de la energía potencial respecto a la coordenada de vibración, es una medida de la curvatura de la hipersuperficie de energía potencial. Valores bajos, indican una hipersuperficie plana en la dirección del movimiento considerado (vibración). Así, un valor bajo de frecuencias para el ETb y para la estructura protonada, significa que el movimiento a lo largo de la coordenada de vibración está asociado a un pequeño cambio de la energía total. Así, la disminución en la diferencia de frecuencias observada en la Tabla V.2.3, con el número de moléculas de agua

se traduce en una menor diferencia entre las energías totales de los ET's y de las estructuras protonadas, como se observa en las Figuras V.2.5. y V.2.6. En particular, para el complejo con 5H₂O, la diferencia de energía es muy pequeña, incluso menor que la energía térmica a temperatura ambiente ($RT=2,479$ kJ/mol a 298,15 K).

3. TERMODINÁMICA

La termodinámica del proceso de protonación, se considera a través de las diferencias de energía libre de Gibbs, ΔG , entre los complejos más estables solvatados y protonados. En la Tabla V.3.1 se recogen los valores de energía interna **E**, de entropía **S**, de entalpía **H** y de energía libre **G** para todos los complejos estudiados (mínimos y ET's).

Tabla V.3.1. Valores de energía interna (E), entropía (S), entalpía (H), y energía libre de Gibbs (G), para todos los complejos considerados (formas solvatadas, S, protonadas, P, y estados de transición, ET). Datos a temperatura ambiente (298,15 K) y 1 atmósfera de presión.

Complejo	E	S	H = E+RT	G =H-TS
S1	316,86	0,357	319,30	212,9
ET1	299,35	0,325	301,79	204,8
P1	316,78	0,344	319,22	216,7
S2	390,30	0,413	392,73	269,6
ET2	369,89	0,374	372,32	260,9
P2	388,09	0,393	390,53	273,3
S3	462,54	0,484	464,98	320,7
ET3	441,37	0,437	443,81	313,6
P3	459,52	0,458	461,96	325,3
S4	536,89	0,523	539,33	383,3
ET4a	507,92	0,475	510,36	368,8
SN4	536,61	0,524	539,05	382,9
ET4b	529,44	0,500	531,88	382,8
P4	528,88	0,502	531,31	381,7
S5	609,23	0,603	611,66	431,7
ET5a	581,00	0,542	583,44	421,9
SN5	611,16	0,562	613,60	446,2
ET5b	597,03	0,553	599,47	434,5
P5	600,37	0,570	602,80	432,8

El ΔG , para nuestra reacción, (204), se calcula como $G(\text{protonada}) - G(\text{solvatada})$ usando las estructuras más estables. Los resultados, a una temperatura de 298,15 K y a una presión de 1 atm, se recopilan en la Tabla V.3.2. También se incluye el pKa para el complejo protonado, donde con nuestra definición de ΔG :

$$\text{pKa} = -\log \exp \frac{\Delta G}{RT} \quad (207)$$

Tabla V.3.2. ΔG entre los complejos pir- $n(\text{H}_2\text{O})$ más estables solvatados y protonados en kJ/mol obtenida de la Tabla V.3.1. Se incluye el valor del **pKa** del proceso, calculado según la ecuación (207).

	ΔG	pKa
Pir-1H₂O	3,8	-0,66
Pir-2H₂O	3,7	-0,65
Pir-3H₂O	4,6	-0,81
Pir-4H₂O	-1,6	0,28
Pir-5H₂O	-13,4	2,35

El signo de ΔG , indica que sólo cuando $n > 3$ la protonación es espontánea. El valor del pKa aumenta con el número de moléculas de agua, y se hace mucho mayor cuando $n > 3$. El valor del pKa para el complejo pir-5H₂O, **2,35**, no está demasiado lejos del valor aceptado, 5,21, para la piridina en disolución acuosa a 25 °C [159].

De todas formas, la descripción de la piridina en una verdadera disolución necesita de un modelo más refinado que los modelos de supermolécula aquí presentados.

Capítulo VI

CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta un análisis teórico, a nivel B3LYP/cc-pVDZ, de la protonación en clusters de agua de una base orgánica prototipo como es la piridina. El estudio es de interés para entender el proceso de protonación y la estabilidad de especies iónicas en disolución acuosa. Para analizar el cambio de propiedades como función del número de moléculas de agua, se construye un modelo de supermolécula, considerando clusters de una a cinco moléculas de agua.

En todos los complejos solvatados considerados, excepto para el $\text{pir-1H}_2\text{O}$, el cluster de agua está unido al anillo de piridina por dos enlaces de hidrógeno. Estos involucran al átomo de nitrógeno (que actúa como aceptor de protón) y al hidrógeno de uno de los carbonos en orto al nitrógeno piridínico (que actúa como donante).

En los complejos solvatados y protonados, $\text{pir-nH}_2\text{O}$, con $n=1, 2$ y 3 , los clusters de agua forman un anillo único con la piridina, donde las moléculas de agua se unen por enlaces de hidrógeno. Los clusters con $n>3$ forman al menos dos anillos. Uno de ellos involucra a la piridina, mientras que los demás están formados exclusivamente por moléculas de agua.

Aplicando la teoría AIM se observa que en la protonación, el hidrógeno abstraído del cluster de agua está unido covalentemente al nitrógeno piridínico. Se encuentra que el grupo hidroxilo así generado en el cluster de agua, interacciona fuertemente con el H del C en orto respecto al N piridínico. La

interacción es tan fuerte, que el H es abstraído desde el C hasta el OH. Se forma, así, un enlace covalente entre estos átomos de hidrógeno y oxígeno.

En los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ protonados, la interacción entre el C en orto en el anillo piridínico y su H es de naturaleza electrostática para los complejos con $n=1$, 2 y 3. Cuando se forma el segundo anillo en los complejos con $n=4$ y 5, la interacción C-H recupera su naturaleza covalente. De hecho, se observa que la fuerza del enlace C-H aumenta con el número de moléculas de agua, mientras que disminuye la fuerza del enlace H-O.

La carga negativa en el cluster de moléculas de agua que surge de la protonación de la piridina se estabiliza por deslocalización entre los anillos de agua. Puesto que se necesitan cuatro moléculas de agua para formar más de un anillo con la piridina éste parece ser el tamaño más pequeño de un cluster de agua para representar los efectos a corto alcance en disolución. La capacidad para formar más de una estructura cerrada puede ser la explicación de que los resultados experimentales y teóricos coincidan en que se necesitan cuatro o cinco moléculas de agua para estabilizar diversas especies iónicas [113-119, 124, 125].

Desde el punto de vista energético, la variación de la energía total de protonación incluyendo las correcciones ZPE (variación de energía interna a 0K, ΔU_0) exhibe un decrecimiento uniforme con el número de moléculas de agua en el cluster. Este decaimiento sigue una exponencial, que es función del número de moléculas de agua. Así, las formas protonadas se estabilizan respecto a las solvatadas a medida que crece el cluster de agua.

El análisis de los modos de vibración en las especies solvatadas y protonadas, da algunas pistas sobre el mecanismo de protonación. La protonación del N piridínico ocurre por una donación del protón de la molécula de agua más cercana a través del “stretching” simétrico del agua.

Los resultados sugieren que la protonación acuosa implica un mecanismo concertado de transferencia protónica que involucra a los anillos de

moléculas de agua en los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$. Sólo existe una transferencia protónica concertada para los complejos con $n=1, 2$ y 3 , mientras que dos mecanismos distintos pueden existir en los complejos con $n=4$ y 5 .

El cálculo de los caminos de reacción para la protonación en los cinco complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ considerados, identifica un ET para los clusters con $n=1$ a 3 , y dos ET's para los de $n=4$ y 5 . Además, una nueva estructura desprotonada (solvatada) aparece entre los ET's en los clusters de éstas últimas. Usando un índice de semejanza estructural, se encuentra que los ET's están más cercanos a las formas protonadas que a las solvatadas. Además, la energía de activación para la protonación disminuye, y la velocidad la reacción aumenta con el número de moléculas de agua.

La aplicación de la teoría AIM, indica que la nueva estructura solvatada del pir- $5\text{H}_2\text{O}$, exhibe varios enlaces de hidrógeno dobles que involucran al nitrógeno piridínico y a una de las moléculas de agua. El resultado es una estructura solvatada más compacta que la de partida que tiene un total de seis anillos entre los átomos de la supermolécula.

Energéticamente en el complejo pir- $4\text{H}_2\text{O}$ la nueva estructura solvatada es menos estable que la original. En el caso del pir- $5\text{H}_2\text{O}$, la nueva estructura se convierte en la más estable. Por lo tanto, la protonación de la piridina, exhibe un mecanismo de dos pasos para la pir- $4\text{H}_2\text{O}$, y uno para la pir- $5\text{H}_2\text{O}$. En ambos, los ET's y las estructuras protonadas están muy cercanos en energía. Los cálculos de semejanza molecular muestran que los estados de transición determinantes de la velocidad de la reacción están más próximos a las formas protonadas que a las solvatadas. El análisis de las frecuencias de vibración indica que este efecto es debido a que la hipersuperficie de energía potencial es muy plana en la dirección de la coordenada de reacción.

En todos los casos considerados, la protonación se logra por un mecanismo concertado de transferencia protónica entre las moléculas de agua. El mecanismo involucra una interconversión entre enlaces covalentes y de hidrógeno.

Considerando la variación de la energía libre de Gibbs entre las formas solvatadas y protonadas más estables, se encuentra que la protonación necesita cuatro moléculas de agua para ser un proceso espontáneo. En particular, y a pesar de la diferencia con una disolución acuosa, se necesitan cinco moléculas de agua para obtener un valor de pK_a del mismo orden de magnitud que el determinado para la piridina en agua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hartree, D.R., Proc. Comb. Phil. Soc, 1928, **24**: p. 89
2. Fock, V., Z. Phys, 1930. **61**: p. 126
3. Fock, V., Z. Phys., 1930. **62**: p. 795
4. A. Szabo and S. Ostlund, Modern Quantum Chemistry, First edition revised, McGraw-Hill, 1989
5. a) F. Jensen, Introduction to Computational chemistry, First edition, John Wiley & Sons, 1999; b) Andrés, J., Beltrán, J. Eds. Química teórica y computacional, 2000, Publications Universitat Jaume I
6. Born, M. und Oppenheimer, R., Ann. d. Phys., 1927, **84**, 457; b) Born. M. and R. Oppenheimer, Dynamical Theory of Crystal Lattices. Oxford, University, Press, London, 1968
7. Roothaan, C.C.J., Rev. Mod. Phys., 1952, **23**: p. 69
8. Hall, G.G., Proc. R. Soc. (London), 1951, **A205**: p. 541
9. Pople, J.A. and Nesnet, R.K, J. Chem. Phys., 1954, **22**: p. 571
10. Pople, J.A., Head-Gordon, M., Raghavachari, K., J. Chem. Phys., 1987, **87**: p. 5968
11. Purvis, G.D., Bartlett, R. J., J. Chem. Phys., 1982, **76**: p.1910
12. Scuseria, G.E.J., C. L., Schaefer III, H.F., J. Chem. Phys., 1988, **89**: p. 7382
13. Scuseria, G.E., Schaefer III, H. F., J. Chem. Phys., 1989, **90**: p. 3700
14. a) Čížek, J., J. Chem. Phys., 1966, **45**: p. 4256; b) Čížek, J., Adv. Chem. Phys., 1969, **14**: p. 35; c) Čížek, J., and Paldus, J., Int. J. Quantum Chem., 1971, **5**: p. 359

15. Purvis III, G.D. and Bartlett, R.J., *J. Chem. Phys.*, 1982, **76**: p. 1910
16. a) Brueckner, K.A., *Phys. Rev.*, 1954, **96**: p. 508; b) Stanton, J. F., Gauss, J., Bartlett, R.J., *J. Chem. Phys.*, 1992, **97**: p. 5554; c) Handy, N.C., Pople, J. A., Head-Gordon, M., Raghavachari, K., Trucks, G. W., *Chem. Phys. Lett.*, 1989, **164**: p. 185; d) Dykstra, C.E., *Chem. Phys. Lett.*, 1977, **45**: p. 466
17. Møller, C., Plesset, M. S., *Phys. Rev.*, 1934, **46**: p. 618
18. Slater, J.C., *Phys. Rev.*, 1930, **36**: p. 57
19. Boys, S.F., *Proc. R. Soc.*, 1950, **A200**: p. 542
20. Raffenetti, R.C., *J. Chem. Phys.*, 1973, **58**, 4452
21. Dunning, T.H., *J. Chem. Phys.*, 1971, **55**: p. 716
22. Dunning, Jr, T.H., *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**: p. 1007; b) Wilson, A.K., van Mourik, T., Dunning, T.H., *J. Mol. Struct.*, 1996, **388**: p. 339
23. a) Thomas, L.H., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1927, **23**: p. 542; b) Fermi, E., *Rend. Accad. Lincei*, 1927, **6**: p. 602; c) Slater, J.C., *Phys. Rev.*, 1951, **81**: p. 385
24. Hohenberg, P., Kohn, W., *Phys. Rev.*, 1964, **136**: p. B864
25. Kohn, W., Sham, L.J., *Phys. Rev.* 1965, **140**: p A1133
26. Koch, W., Holthausen, M.C., *A Chemists's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, 2000
27. a) Becke, A.D., *Phys. Rev. A*, 1988, **38**: p. 3098; b) Burke, K., Perdew, J.P., Wang, Y., "Derivation of a Generalized Gradient Approximation: The PW91 Density Functiona", in *Electronic Density Functional Theory*, Dobson, J. F., Vignale, G., Das, M.P. (eds.), Plenum Press, New York, 1998; c) Lee, C., Yang, W., Parr, R.G., *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, 1988, **37**: p. 785; d) Hamprecht, F. A., Cohen, A. J., Tozer, D. J., Handy, N. C. *J. Chem. Phys.*, 1998, **109**: p. 6264; e) Daniel Boese, A., Doltsinis, N.L., N.C. and Sprik, M., *J. Chem. Phys.*, 2000, **112**: p. 1670; f) Boese, D. A., Handy, N. C. *J. Chem. Phys.*, 2001, **114**: p. 5497; g) Cohen, A. J., Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **316**: p. 160
28. Becke, A.D., *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**: p. 5648
29. Bauschlicher, C.W., *Chem. Phys. Lett.*, 1995, **246**: p. 40
30. Stephens, P.J., Devlin, F.J., Chabalowski, C.F., Frisch, M.J., *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**: p. 11623

31. Wong, M.W., Chem. Phys. Lett., 1996, **256**: p. 397
32. Becke, A.D. J. Chem. Phys., 1993, **98**: p. 1372; b) Adamo, C., Barone, V. J. Chem. Phys., 1998, **108**: p. 664; c) Lynch, B.J., Fast, P.L., Harris, M., Truhlar, D.G. J. Phys. Chem. A., 2000, **104**: p. 4811; d) Hamprecht, F. A., Cohen, A. J., Tozer, D. J., Handy, N. C. J. Chem. Phys., 1998, **109**: p. 6264; e) Schmider, H. L., Becke, A. D. J. Chem. Phys., 1998, **108**: p. 9624; f) Adamo, C., Barone, V. J. Chem. Phys., 1999, **110**: p. 6158; g) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Phys. Rev. Lett., 1996, **77**: p. 3865; erratum Ibidem., 1997, **78**: p. 1396
33. a) Pople, J.A., Beveridge, D.L., Approximate Molecular Orbital Theory, McGraw-Hill Book, New York, NY, 1970; b) Sadlej, J., Semi-Empirical Methods of Quantum Chemistry, Ellis Horwood Limited, 1985
34. Nilsson, L., Karplus, M., J. Comp. Chem., 1986. **7**: p. 591
35. Pople, J.A., Santry, D.P., Segal, G.A., J. Chem. Phys., 1965. **43**: p. 129
36. a) Pariser, R., Parr, R.G., J. Chem. Phys., 1953. **21**: p. 466; ibidem **21**: p. 767; b) Pople, J.A., Trans., Faraday Soc. 1953. **49**: p. 1375
37. Dewar, M.J.S., Thiel, W. J. Am. Chem. Soc. 1977, **99**: p. 4499
38. a) Dewar, M. J. S., Org. Mass Spectrom. (1993) **28**, 305; b) Dewar, M. J. S., Tetrahedron (1993) **23**, 5003; c) Holder, A. J., Evleth, E. M., SAM1: General Description and Performance Evaluation for Hydrogen Bonds in Modeling the Hydrogen Bond (Editor: D. A. Smith), ACS Symposium Series, 1993, 113
39. Orozco, M., Luque, F.J., Chem. Rev. 2000. **100**: p. 4187
40. a) Warshel, A., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978. **75**: p. 5250; b) Warshel, A., Acc. Chem. Res. 1981 **14**: p. 284
41. Klein, R.A., When is a Hydrogen Bond not a Hydrogen Bond? The Need for a Quantum-mechanically Consistent Definition. 2003: University of Bonn, Germany.
42. Mo, Y.R., Gao, J.L., Peyerimhoff, S.D., J. Chem. Phys. 2000. **112**: p. 5530
43. Pauling, L., The Nature of the Chemical Bond., Cornell University Press, 1948

44. Chang, T.M., Dang, L.X., J. Phys. Chem. B, 1997. **101**: p. 10518
45. Novoa, J.J., Mota, F., Pérez del Valle, C., Planas, M., J. Phys. Chem. A, 1997. **101**: p. 7482
46. Martínez, J.M., Pappalardo, R.R., Marcos, E.S., J. Phys. Chem. A, 1997. **101**: p. 4444
47. Scholes, G.D., Harcourt, R.D., Gould, I.R., Philips, D., J. Phys. Chem. A, 1997. **101**: p. 678
48. Tongraar, A.L., K.R., Rode, B.M., Chem. Phys. Lett., 1998. **286**: p. 56
49. Sato, H., Hirata, F., Myers, A.B., J. Phys. Chem. A, 1998. **102**: p. 2065
50. Hashimoto, K., Kamimoto, T., J. Am. Chem. Soc., 1998. **120**: p. 3560
51. Martínez, J.M., Pappalardo, R.R., Marcos, E.S., Refson, K., Díaz-Moreno, S., Muñoz-Páez, A., J. Phys. Chem. B, 1998. **102**: p. 3272
52. Chang, T.M., Dang, L.X., J. Phys. Chem. B, 1999. **103**: p. 4714
53. Tongraar, A.R., B.M., J. Phys. Chem. A, 1999. **103**: p. 8524
54. Pranovo, H.D., Rode, B.M., J. Phys. Chem. A, 1999. **103**: p. 4298
55. Rick, S.V., Berne, B.J., J. Phys. Chem. B, 1997. **103**: p. 10448
56. Smith, P.E., J. Phys. Chem. B, 1999. **193**: p. 525
57. Madan, B., Sharp, K., Biochys. Chem., 1999. **78**: p. 33
58. Cheng, Y.K., Rossky, P.J., Biopolymers., 1999. **50**: p. 742
59. Pang, Y.P., Miller, J., Kollman, P.A., J. Am. Chem. Soc., 1999. **121**: p. 1717
60. Jackson, J.D., Classical Electrodynamics, ed. J.W. Sons. 1975, New York
61. a) Ben-Naim, A., J. Phys. Chem., 1978. **82**: p. 792; b) Ben-Naim, A., Marcus, Y., J. Chem. Phys., 1984. **81**: p. 2016; c) Ben-Naim, A., Solvation Thermodynamics, Ed. Plenum. 1987, New York
62. a) Warshel, A., J. Phys. Chem., 1979. **83**: p. 1640; b) Warshel, A., Russell, S.T., Churg, A.K., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984. **81**: p. 4785; c) Bash, P.A., Singh, U.C., Langridge, R., Kollman, P.A., Science, 1987. **236**: p. 564; d) Kollman, P.A., Chem. Rev., 1993. **93**: p. 2395; e) Karplus, M., Petsko, G.A., Nature, 1990. **347**: p. 631; f) Jorgensen, W.L., Acc.

- Chem. Res., 1989. **22**: p. 184; g) Kollman, P.A., Merz, K.M.Jr., Acc. Chem. Res., 1990. **23**: p. 246
63. Cramer, C.J., Truhlar, D.G., Chem. Rev., 1999. **99**: p. 2161
 64. Pullman, A., Quantum Theory of Chemical Reactions, ed. R.e.a.R.D. Daudel. Vol. II. 1981. 1-24
 65. a) Levitt, M., J. Mol. Biol., 1976. **104**: p. 56; b) Levitt, M., Warshell, A., Nature, 1975. **254**: p. 694
 66. Tomasi, J., Persico, M., Chem. Rev., 1994. **94**(7): p. 2027
 67. Bottcher, C.J.F., Theory of Electric Polarization, ed. Elsevier. Vol. 1. 1973, Amsterdam
 68. Uhling, H.H., J. Phys. Chem., 1937. **41**: p. 1215
 69. Curutchet, C., Cramer, C.J., Truhlar, D.G., Ruiz-López, M.F., Rinaldi, D., Orozco, M., Luque F.J., J. Comp. Chem., 2003. **24**: p. 284
 70. a) Rinaldi, D., Rivail, J.L., Theor. Chim. Acta, 1973. **32**(57); b) Rivail, J.L., Rinaldi, D., Chem. Phys., 1976. **18**: p. 233; c) Rinaldi, D., Ruiz-López, M.F., Rivail, J.L., J. Chem. Phys., 1983. **78**: p. 834; d) Dillet, V., Rinaldi, D., Rivail, J.L., J. Phys. Chem., 1994. **98**: p. 5034
 71. Onsager, L.J., J. Am. Chem. Soc., 1936. **58**: p. 1486
 72. Scholte, T.G., Physica, 1949. **15**: p. 437
 73. Kirkwood, J.G., J. Chem. Phys., 1934. **2**: p. 351
 74. Dillet, V., Rinaldi, D., Angyán J.G., Rivail, J.L., Chem. Phys. Lett., 1993. **202**(18)
 75. a) Rivail, J.L., Rinaldi, D., Ruiz-López, M.F., Theoretical and Computational Models for Organic Chemistry, ed. S.J.F.e. al. 1991. 79; b) Rivail, J.L., Rinaldi, D., Computational Chemistry, Review of Current Trends. World Scientific, ed. J. Leszczynski. Vol. 1, cap. 4. 1996, New York
 76. a) Bachs, M., Luque, F.J., Orozco, M., J. Comp. Chem., 1994. **15**: p. 446; b) Luque, F.J., Alemán, C., Bachs, M., Orozco, M., J. Comp. Chem., 1996. **17**: p. 806; c) Luque, F.J., Zhang, Y., Alemán, C., Bachs, M., Gao, J., Orozco, M., J. Phys. Chem., 1996. **100**: p. 4269; d) Curutchet, C., Orozco, M., Luque F.J., J. Comp. Chem., 2001. **22**: p. 1180
 77. Miertus, S., Scrocco E., J. Tomasi,, Chem. Phys., 1981. **55**, 117

78. Foresman, J.B., Keith, T.A., Wiberg, K.B., Snoonian, J., Frisch, M., J. Phys. Chem., 1996. **100**: p. 16098
79. Cancès, M.T., Mennucci V. y Tomasi, J., J. Chem. Phys., 1997. **107**: p. 3032.
80. Barone, V., Cossi, M, J. Phys. Chem. A, (1998) **102**, 1995
81. Leach, A.R., Molecular Modelling. Principles and Applications, ed. Longman. 1996, Essex, England.
82. Bandyopadhyay, P., Gordon, M.S., J. Chem. Phys., 2000. **113**(3), 1104
83. a) Fletcher, R., Practical Methods of Optimization, John Wiley & Sons, 1990; b) Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W, T., Flannery, B. P., Numerical Recipes in Fortran 77. Chapter 10. Minimization or Maximization of Functions, Second Edition, Cambridge University Press, 1992
84. Gill, P.E., Murray, W. and Wright, M.H., Practical Optimization, Academic Press, New York, 1983
85. Broyden, C.G., Maths. Comp., 1967. **21**: p. 368
86. a) Broyden, C.G., Inst. Maths. Applns., 1970. **6**: p. 76; b) ibidem, p.222; c) Fletcher, R., Computer J., 1970. **13**: p. 317; d) Goldfarb, D, Maths. Comp., 1970. **24**: p. 23; e) Shanno, D.F., Maths. Comp., 1970. **14**: p. 647
87. a) Schlegel, H.B., Adv. Chem. Phys., 1987. LXVII: p. 249; b) Schlegel, H.B., Advanced Series in Physical Chemistry. Vol. 2. Modern electronic Structure Theory. Part I. Chapter 8. ed. D. R. Yarkony, Worl Scientific, 1995
88. Bell, S., Crighton, J.S., J. Chem. Phys., 1984. **80**: p. 2464 ; b) Fischer, S., Karplus, M., Chem. Phys. Lett., 1992. **194**: p. 252
89. Hammond, G.S., A Correlation of Reaction Rates. A Contribution from the Chemical Laboratory of Iowa Sate College, 1953. **77**: p. 334.
90. Dewar, M.J.S., Healy, E.F., Stewart, J.J.P., J. Chem. Soc. Faraday Trans., 1984. **80**: p. 227
91. Liotard, D.A., Int. J. Quantum Chem., 1992. **44**: p. 723
92. Czerminski, R., Elber, R., Int. J. Quantum Chem. Quantum Chem. Symp., 1990. **24**: p. 167
93. Csaszar, P., Pulay, P., J. Mol. Struct., 1984. **114**: p. 31
94. Bondensgård, K., Jensen, F., J. Chem. Phys., 1996. **104**: p. 8025

95. Cramer, H., Teoría de probabilidad y aplicaciones. Aguilar. 1968.
96. de Pablo, J.J.E., F.A., in Encycl. Comput. Chem., P. von Ragué Schleyer, Editor. 1998. p. 1754
97. Metropolis,N.; Rosenbluth,A.W.; Rosenbluth,M.N.; Teller,A.H.; Teller,E., J. Chem. Phys., 1953. 21: p. 1087
98. Young, D., Computational Chemsitry. A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. Wiley - Interscience, ed. J.W.a. Sons. 2001, USA
99. Kirkpatrick,S.; Gelatt Jr.,C.D.; Veidis,M.V., Science, 1983. **220**: p. 671
100. Siarry, P., Dreyfus, G., La Methode du Recuit Simulé: Théorie et Applications. I.D.S.E.T. 1988, Paris.
101. Bockisch,F. Liotard,D.; Rayez,J.-C. Duguat,B., Int. J. Quantum Chem., 1992. **44**: p. 619
102. Fukui, K., Acc. Chem. Res., 1981. **14**: p. 363
103. a) Feynman, R.P., Quantum Electrodynamics. 1961, Benjamin; b) Schwinger, J.S., Phys. Rev., 1949. **7**: p. 790; c) Schwinger, J.S., Selected Papers on Quantum Electrodynamics. 1958, New York: Dover
104. a) Bader, R.F.W., ed. Atoms in Molecules. A Quantum Theory. 1990, Claredon Press: Oxford; b) Popelier, P.L.A., Molecular Atoms. A Theory for the '00s. 1999: Dept. of Chemistry, UNIST, Manchester, N60 1QD. UK; c) Martín Pendás, A. Análisis de la Densidad Electrónica. in Material docente del Grupo de Química Cuántica de la Universidad de Oviedo. 2003
105. a) Hopf, H., ed. Differential Geometry in the Large. 1989, Springer-Verlag: Heidelberg, Germany; b) Chiapporia, P.A.D., J., J. Math. Economics, 1996. **26**(3): p. 269
106. Shannon, R.D., Acta Cryst. A, 1976. **32**: p. 751.
107. a) McQuarrie, D.A., Statistical Mechanics, Harper&Row, 1973; b) Lucas, K. Applied Statistical Thermodynamics, Springer-Verlag, 1991
108. Chothia, C., Nature, 1970. **225**: p. 36.
109. Mora, M., Muñoz-Caro, C., Niño, A., J. Comput.-Aided Mol. Design, 2003. **17**: p. 713.
110. Muñoz-Caro, C., Niño, A., Mora, M., Reyes, S., Meléndez, F.J., Castro, M.E., *Conformational Population Distribution of Acetylcholine, Nicotine*

and Muscarine in Vacuum and Solution. J. Mol. Struct.: Theochem, in press.

111. Niño, A., Muñoz-Caro, C., Carbó-Dorca, R., Gironés, X., Biophys. Chem., 2003. **104**: p. 417.
112. Lee, C., Sosa, C., Novoa, J.J., Chem. Phys., 1995. **103**: p. 4360.
113. Lee, C., Sosa, C., Planas, M., Novoa, J.J., J. Chem. Phys., 1996. **104**: p. 7081.
114. White, J.A., Schwegler, E., Galli, G., Gygi, F., J. Chem. Phys., 2000. **113**: p. 4668.
115. Millet, A., Struniewicz, C., Moszynski, R., Wormer, P.E.S., J. Chem. Phys., 2001. **115**: p. 349.
116. Conley, C., Tao, F.-M., Chem. Phys. Lett., 1999. **302**: p. 29.
117. Tachikawa, M., Mol. Phys., 2002. **301**: p. 29.
118. Amirand, A., Maillard, D., J. Mol. Struct. (Theochem), 1988. **176**: p. 4668.
119. Hurley, S.M., Dermota, T.E., Hydutsky, D.P., Castleman Jr., A.W., Science, 2002. **298**: p. 202.
120. Davidson, W.R., Sunner, J., Kebarle, P.J., J. Am. Chem. Soc., 1979. **101**: p. 1675.
121. Aue, D.H., Webb, H.M., Bowers, M.T., Liotta, C.L., Alexander, C.J., Hopkins, H.P., J. Am. Chem. Soc., 1976. **99**: p. 5729.
122. Arnett, E.M., Chawla, B., Bell, L., Taagepera, M., Hehre, W.J., Taft, R.W., J. Am. Chem. Soc., 1977. **99**: p. 5729.
123. Malaspina, T., Coutinho, K., Canuto, S., J. Chem. Phys., 2002. **117**(4): p. 1692.
124. Wang, X.B., Yang, X., Nicholas, J.B., Wang, L.S., Science, 2001. **294**: p. 1322.
125. Hermida-Ramón, J.M., Cabaleiro-Lago, E.M., Rodríguez-Otero, J., Chem. Phys., 2004. **302**: p. 53.
126. Hermida-Ramón, J.M., Cabaleiro-Lago, E.M., Rodríguez-Otero, J., J. Chem. Phys. IN PRESS, 2005.
127. Tarakeshwar, P., Kim, K.S., Djafari, S., Buchhold, K., Reimann, B., Barth, H.-D., Brutschy, B., J. Chem. Phys., 2001. **114**(9): p. 4016.

128. Fernández-Berridi, M.J., Iruin, J.J., Mercero, J.M., Ugalde, J.M., J. Phys. Chem. A, 2002. **106**: p. 4187.
129. Dkhissi, A., Adamowicz, L., Maes, G., J. Phys. Chem. A, 2000. **104**: p. 2112.
130. a) Grotthuss, C.J.T., Ann. Chim., 1806. **LVIII**: p. 54; b) Laidler, K.J., *Chemical Kinetics*. 3th Edition ed. 1987, New York: HarperCollinsPublishers, Inc; c) Pilling, M.J., Seakins, P. W., *Reaction Kinetics*, ed. O.U. Press. 1997, Oxford, England.
131. Day, T.J.F., Soudackov, A.V., Cuma, M., Scmitt, U.W., Voth, G.A., J. Chem. Phys., 2002. **117**(12): p. 5839.
132. Tuckerman, M., Laasonen, K., Sprik, M., Parrinello, M., J. Phys. Chem., 1995. **99**: p. 5749.
133. Marx, D., Tuckerman, M.E., Hutter, J., Parrinello, M., Nature, 1999. **397**: p. 601.
134. a) Wicke, E., Eigen, M., Ackermann, Th, *Z. Phys. Chem. (N. F.)*, 1954, **1**, p. 340; b) Eigen, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1964, **3**, p. 1
135. Zundel, G., Metzger, H., *Z. Phys. Chem. (N. F.)*, 1968, **58**, p. 225; Zundel, G. in *The Hydrogen Bond-Recent Developments in Theory and Experiments. II. Structure and Spectroscopy*. Eds. Schuster, P., Zundel, G. and Sandorfy, C. 1976, p. 638
136. Vuilleumier, R., Borgis., *Isr. J. Chem.*, 1999, **39**, p. 457; Agmon, N., *Chem. Phys. Lett.*, 1995, **244**, p. 456
137. Niño, A., Muñoz-Caro, C., *Biophys. Chem.*, 2001. **91**: p. 49
138. Muñoz-Caro, C., Niño, A., *Biophys. Chem.*, 2002. **96**: p. 1
139. Zhan, C.-G., Landry, D.W., Ornstein, R.L., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000. **122**: p. 2621.
140. a) Lozynski, M., Rusinska-Roszak, D., Mack, H.-G., *J. Phys. Chem. A*, 1998. **102**: p. 2899; b) Niño, A., Muñoz-Caro, C., Senent, M.L., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2000. **530**: p. 291; c) Destexhe, A., Smets, J., Adamowicz, L., Maes, G., *J. Phys. Chem. a*, 1994. **98**: p. 1506
141. Xantheas, S.S., *J. Chem. Phys.*, 1995. **102**: p. 4505
142. Xantheas, S.S., Dunning, T.H., *J. Chem. Phys.*, 1993. **99**: p. 8774
143. *Ampac 7.0*, Semichem, Editor. 2000: Shawnee Mission

144. Frisch, M.J.T., G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A., *Gaussian '03*, G. Inc., Editor. 2003: Pittsburgh, USA.
145. Popelier, P.L.A., Bone, R.G.A., *Morphy98, a topological analysis program*. 1998: UMIST, Manchester, England, EU.
146. <http://rocks.npaci.edu/Rocks>, *NPACI Rocks Cluster Distribution, version 3.0.0*. Última consulta 4 de Mayo de 2005
147. a) <http://www.beowulf.org/> . Última consulta 4 de Mayo de 2005; b) Díaz Montes, J., Borrador de Proyecto fin de carrera: *Instalación, Configuración y Verificación de un Beowulf Cluster, Grupo: QCyCAR (Química Computacional y Computación de Alto Rendimiento)*. Universidad de Castilla La Mancha (UCLM), Ciudad Real, 2005
148. a) Christensen, R., *Mathematical Geology*, 1993. **25**(5): p. 541; b) Schaag, J., Iversen, T., Pedersem, U., *Atmospheric Environment*, 1993. **27A**(6): p. 831; c) Weerts, H.J.T., Bierkens, M.F.P., in *Geostatistical Analysis of Over Bank Deposits of Anatomising and Meandering Fluvial Systems*, Sedimentary Geology, Elsevier Sciences Publishers B.V., Editor. 1993: Rhine-Meuse Delta, The Netherlands. p. 221-232
149. Golden Software, I., *Surfer 8.05*. 2004: Golden, Colorado. p. Surface Mapping System
150. Morrison, R.T., Boyd, R.N., *Organic Chemistry*. Prentice Hall. 1992
151. Shimanouchi, T., *Tables of Molecular Vibrational Frequencies Consolidated*. 1972, National Bureau of Standards
152. Muñoz-Caro, C., Niño, A., Dávalos, J.Z., Quintanilla, E., Abboud, J.L., *J. Phys. Chem. A*, 2003. **107**: p. 6160
153. Rini, M., M., B.-Z., Pines, E., Nibbering, E.T.J., *Science*, 2003. **301**: p. 349

154. <http://webbook.nist.gov>, *NIST Webbook*. Última visita 4 de Mayo de 2005
155. a) Carbó-Dorca, R., Arnau, J., Leyda, L., *Int. J. Quantum Chem.*, 1980. **17**: p. 1185.; b) Carbó-Dorca, R., Robert, D., Amat, LI, Girones, X , Besalú, E., *Molecular Quantum Similarity in QSAR and Drug Design*, *Lecture Notes in Chemistry* 73, Springer-Verlag, 2000
156. Ritchie, D., *Hex 4.2*. 2003: University of Aberdeen, Aberdeen Scotland, UK
157. a) Ritchie, D., Kemp, G.J.L., *J. Comp. Chem.*, 1999. **20**: p. 383; b) Ritchie, D., *Proteins*, 2003. **52**: p. 98
158. Tuckerman, M.E., Marx, D., Parrinello, M., *Nature*, 2002. **417**: p. 925
159. Fischer, A., Vaughan, J., Galloway, W. J., *J. Chem. Soc.*, 1964: p. 3591

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla II.8.1. Datos comparativos (en u.a.) de distintas moléculas calculados a nivel B3LYP/6-311+G(2d, 2p)//HF/6-31(d)..... 134

Tabla V.1.1. Valores de energía relativos obtenidos para la malla de puntos sobre la hipersuperficie de energía potencial del complejo S1 (pir-H₂O solvatado). Distancias en Å.....176

Tabla V.1.2. Distancias, en Å, definiendo el complejo pir-1H₂O. Para la nomenclatura ver la Figura IV.3.6. La tabla incluye la energía de Punto Cero (ZPE), en kJ/mol, y el momento bipolar, en Debyes, de los complejos solvatado (S1) y protonado (P1) de la pir-1H₂O 179

Tabla V.1.3. Valor de ρ en el PCE, ρ_b , para las interacciones más importantes en el complejo pir-H₂O. Los datos están calculados a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a..... 180

Tabla V.1.4. Valor de ρ_b en el PCE para las interacciones más importantes en los complejos pir-nH₂O (n=2-5). Los datos están calculados a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a..... .191

Tabla V.1.5. Datos de energía (E) y energía del punto cero (ZPE) en kJ/mol para los complejos pir-nH₂O, con n=1-5. Resultados obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los datos de energía para cada complejo se refieren a su mínimo de energía..... .196

Tabla V.1.6. Frecuencias fundamentales en cm⁻¹ para los núcleos Oa, Oe, Hb, Hd, N y Cc. Entre paréntesis, la intensidad relativa. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ..... 198

Tabla V.2.1. Valor de ρ_b en los PCE's para las interacciones más importantes de los nuevos puntos estacionarios (estados de transición, ET's, y estructuras solvatadas nuevas, SN) identificados en los complejos pir-nH₂O (n=1-5). Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a. La nomenclatura usada es la definida en la Figura IV.3.6..... .216

Tabla V.2.2. Índices de semejanza molecular de los complejos solvatados y protonados de la pir-n(H₂O) con n=1-5..... .218

Tabla V.2.3. Frecuencias fundamentales de vibración, en cm^{-1} , en los complejos $\text{pir-n(H}_2\text{O)}$ con $n=1-5$ para el modo normal correspondiente a la coordenada de reacción. Se recogen los datos correspondientes a los ETb y para los complejos protonados...224

Tabla V.3.1. Valores de energía interna (E), entropía (S), entalpía (H), y energía libre de Gibbs (G), para todos los complejos considerados (formas solvatadas, S, protonadas, P, y estados de transición, ET). Datos a temperatura ambiente (298,15 K) y 1 atmósfera de presión.. 226

Tabla V.3.2. ΔG entre los complejos $\text{pir-n(H}_2\text{O)}$ más estables solvatados y protonados en kJ/mol obtenida de la Tabla V.3.1. Se incluye el valor del **pKa** del proceso, calculado según la ecuación (207). 227

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II.1.1. Representación esquemática del procedimiento SCF.....	29
Figura II.1.2. Ilustración de la diferencia entre las aproximaciones RHF y UHF..	31
Figura II.6.1. Representación esquemática del modelo QM/MM del efecto disolvente	83
Figura II.6.2. Representación esquemática del modelo continuo del efecto disolvente	84
Figura II.6.3. Ejemplo de 'tesseras' de la Ac(Ala) ₃ NMe en la conformación α -hélice, construidas por medio de los procedimientos DefPol (A) y GePol (B)....	92
Figura II.6.4. Representación esquemática de un modelo mixto discreto-continuo... .	95
Figura II.7.1. Representación esquemática de la convergencia del método SD... ..	101
Figura II.7.2. Método de transición sincronizada lineal para generar un punto de partida en la optimización del TS.....	113
Figura II.7.3. Representación de las aproximaciones que utilizan los métodos LST y QST. Las energías máxima y mínima se denotan con * y • respectivamente....	114
Figura II.7.4. Representación gráfica del método de optimización de silla. La energía mínima de las hiperesferas se denota con •.....	115
Figura II.8.1. Distribución de la carga electrónica en el espacio. La densidad electrónica en el plano contiene 2C y 4H de la molécula de eteno (CH ₂ =CH ₂)....	126
Figura II.8.2. Densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, del eteno dependiendo de la distancia interatómica, en u.a....	127
Figura II.8.3. Tangente al camino del gradiente visto como un mínimo... ..	128
Figura II.8.4. En esta Figura vemos $\rho(\mathbf{r})$ con los enlaces que definen el grafo molecular y las trayectorias que marcan la intersección de las superficies interatómicas con el plano que define los enlaces de las 'partes' atómicas. Se trata de la topología del eteno.....	129

Figura II.8.5. Representación de las trayectorias del campo vectorial gradiente que se originan en puntos críticos, confluyendo en estos últimos.	130
Figura II.8.6. Grafos moleculares de hidrocarburos. Los puntos críticos de enlace se denotan con puntos (•).....	131
Figura II.8.7. Representación gráfica del concepto de elipticidad.	135
Figura II.8.8. Representación de átomos y grupos funcionales, como objetos que llenan el espacio (regiones unidas por la intersección de superficies interatómicas y de van der Waals). Los hidruros AH_n ($A = Li, Be, B, C, N, O, F$) muestran que cambia el tamaño del átomo de H..	138
Figura II.8.9. Gráfico donde se exponen dos isosuperficies $\nabla^2 \rho(r)=0$: CO en la figura de la izquierda y BH_3 en la de la derecha. Las superficies representan las máximas concentraciones d carga. Los átomos de C y B se ven como pequeñas esferas, y en la figura de la izquierda puede verse el orbital π^* antienlazante sobre el C [104a]... ..	140
Figura II.9.1. Disociación de la molécula AB en A y B.....	146
Figura III.1.1. Resumen de las estructuras de los clusters de $(H_2O)_n$ y $(D_2O)_n$ con $n=2-5$, calculadas con el método de orbitales moleculares multicomponente.....	153
Figura III.1.2. Complejo de piridina- $1H_2O$ obtenido en el estudio de Malaspina y col.	156
Figura III.1.3. Estructura obtenida para el complejo piridina- $1H_2O$	158
Figura III.2.1. Mecanismo 'hop-turn'..	160
Figura III.2.2. Representación esquemática del catión $H_9O_4^+$ propuesto por Eigen (a) y del catión $H_5O_2^+$ propuesto por Zundel (b). Las Figuras ilustran el patrón de enlaces de hidrógeno.....	162
Figura IV.3.1. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir- $1H_2O$	171
Figura IV.3.2. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir- $2H_2O$	172
Figura IV.3.3. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir- $3H_2O$	172
Figura IV.3.4. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir- $4H_2O$	173
Figura IV.3.5. Estructura, convención numérica y definición de Matriz Z para el complejo pir- $5H_2O$	173
Figura IV.3.6. Nomenclatura de los átomos más relevantes involucrados en los complejos pir- nH_2O con $n=1-5$. Obsérvese que para el complejo con una molécula de agua, Oa y Oe coinciden... ..	174

Figura V.1.1. Mapa de isocontornos de energía potencial para el complejo pir-1H ₂ O. El intervalo entre líneas isopotenciales es de 25 kJ/mol...	177
Figura V.1.2. Estructuras de mínima energía y matrices Z de las formas solvatada (S1) y protonada (P1) del complejo pir-1H ₂ O a nivel B3LYP/cc-pVDZ. La convención numérica es la definida en la Figura IV.3.6...	178
Figura V.1.3. Isosuperficie de $\nabla^2\rho_b$ para la piridina, correspondiente a 0,20 u.a. ...	182
Figura V.1.4. Matriz Z de la piridina solvatada con dos moléculas de agua (S2). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	183
Figura V.1.5. Matriz Z de la piridina protonada con dos moléculas de agua (P2). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	184
Figura V.1.6. Matriz Z de la piridina solvatada con tres moléculas de agua (S3). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	185
Figura V.1.7. Matriz Z de la piridina protonada con tres moléculas de agua (P3). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	186
Figura V.1.8. Matriz-z de la piridina solvatada con cuatro moléculas de agua (S4). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	187
Figura V.1.9. Matriz Z de la piridina protonada con dos moléculas de agua (P4). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	188
Figura V.1.10. Matriz Z de la piridina solvatada con cinco moléculas de agua (S5). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	189
Figura V.1.11. Matriz-z de la piridina protonada con cinco moléculas de agua (P5). Estructura totalmente optimizada a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	190
Figura V.1.12a. Puntos críticos de anillo (PCA's) de los complejos de pir-n(H ₂ O), con n=1-3...	192
Figura V.1.12b. Puntos críticos de anillo (PCA's) de los complejos de pir-n(H ₂ O), con n=4 y 5.....	193
Figura V.1.13. Variación de ΔU_0 con el número de moléculas de agua n. La línea continua representa la curva exponencial ajustada tal y como se describe en el texto	197
Figura V.1.14. "Stretching" Oa-Hb en los complejos solvatados (n=1-5) (S1-S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	199
Figura V.1.15. "Stretching" Cc-Hd para los complejos solvatados (n=1-5) (S1-S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	200
Figura V.1.16. "Stretching" N-Hb para los complejos protonados pir-n(H ₂ O), con n=1-4 (P1- P4). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	201
Figura V.1.17. "Stretching" N-Hb simétrico y antisimétrico en el complejo protonado pir-5H ₂ O (P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	202

Figura V.1.18. "Stretching" Hd-Oe para los complejos protonados pir-n(H ₂ O) con n=1-3 (P1, P2 y P3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	203
Figura V.1.19. "Bending" Cc-Hd-Oe para los complejos protonados pir-n(H ₂ O) con n=4 y 5 (P4 y P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	203
Figura V.1.20. "Stretching" asociado al enlace de hidrógeno para el complejo pir-2H ₂ O en los casos solvatado (S2) y protonado (P2). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ...204	
Figura V.1.21. Movimientos de "stretching" Hb-Oa y de los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el complejo pir-3H ₂ O en sus forma solvatada (S3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	205
Figura V.1.22. Movimientos de "stretching" N-Hb y de los enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua en el complejo pir-3H ₂ O en sus forma protonada (P3). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	206
Figura V.1.23. "Stretching" del Oa-Hb y del enlace de hidrógeno del complejo pir-4H ₂ O solvatado (S4). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	207
Figura V.1.24. "Stretching" Oa-Hb y "stretchings" involucrando al anillo de cuatro moléculas de agua en el complejo pir-5H ₂ O solvatado (S5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	208
Figura V.1.25. "Stretchings" asociados al Hb y al anillo de cuatro moléculas de agua en el complejo pir-5H ₂ O protonado (P5). Resultados a nivel B3LYP/cc-pVDZ... ..	209
Figura V.2.1. Estados de transición para el proceso de protonación de la piridina en clusters de n moléculas de agua con n=1-3 (ET1, ET2 y ET3). En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ.....	211
Figura V.2.2. Estados de transición y nuevo mínimo para el proceso de protonación de la piridina en clusters de cuatro moléculas de agua. En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM	213
Figura V.2.3. Estados de transición y nuevo mínimo para el proceso de protonación de la piridina en clusters de cinco moléculas de agua. En el gráfico se recogen los valores de las distancias más significativas en Å. Datos obtenidos a nivel B3LYP/cc-pVDZ. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM.....	214
Figura V.2.4. Valor de ρ_b de los PCA's para los nuevos puntos estacionarios (ET's y mínimos) identificados en los complejos pir-nH ₂ O (n=1-5). Se incluye también el valor de la laplaciana ($\nabla^2\rho_b$). Todos los datos en u.a. Los trazos discontinuos representan interacciones enlazantes identificadas por medio del estudio AIM	217
Figura V.2.5. Perfil energético del camino de reacción desde las estructuras solvatadas a las protonadas para los complejos pir-nH ₂ O con n=1-3. El diagrama muestra diferencias de energía total. Entre paréntesis, se recogen las diferencias de energía total incluyendo la ZPE. Todos los datos en kJ/mol	221

Figura V.2.6. Perfil energético del camino de reacción desde las estructuras solvatadas a las protonadas para los complejos pir- $n\text{H}_2\text{O}$ con $n=4-5$. El diagrama muestra diferencias de energía total. Entre paréntesis, se recogen las diferencias de energía total incluyendo la ZPE. Todos los datos en kJ/mol.. 222

APÉNDICE

En este apartado se recogen los trabajos publicados o en vías de publicación a las que ha dado lugar el presente estudio.

Theoretical Analysis of Pyridine Protonation in Water Clusters of Increasing Size

M. Carmen Sicilia, Camelia Muñoz-Caro, and Alfonso Niño^{*[a]}

The protonation of pyridine in water clusters as a function of the number of water molecules was theoretically analyzed as a prototypical case for the protonation of organic bases. We determined the variation of structural, bonding, and energetic properties on protonation, as well as the stabilization of the ionic species formed. Thus, we used supermolecular models in which pyridine interacts with clusters of up to five water molecules. For each complex, we determined the most stable unprotonated and protonated structures from a simulated annealing at the semi ab initio level. The structures were optimized at the B3LYP/cc-pVDZ level. We found that the hydroxyl group formed on protonation of pyridine abstracts a proton from the ortho-carbon atom of the pyridine ring. The "atoms in molecules" theory showed that this C–H group loses its covalent character. However, starting with clusters of four water molecules, the C–H bond recovers its covalent nature. This effect is associated with the presence of more than one ring between the water molecules and pyridine. These rings stabilize, by delocalization, the negative charge on the hydroxyl oxygen atom. Considering the protonation energy, we find that the protonated forms are increasingly stabilized with increasing size of the water cluster. When zero-point energy is included, the variation follows closely an exponential decrease with increasing number of water molecules. Analysis of the vibrational modes for the strongest bands in the IR spectra of the complexes suggests that the protonation of pyridine occurs by concerted proton transfers among the different water rings in the structure. Symmetric water stretching was found to be responsible for hydrogen transfer from the water molecule to the pyridine nitrogen atom.

Introduction

Proton-transfer equilibria are essential for interpreting the physicochemical behavior of basic and acidic compounds in aqueous solution. An example from the field of biophysics is the passage of bioactive compounds through cellular membranes, which is critically affected by the capability for protonation or deprotonation, since only neutral species can traverse the lipidic cell membrane. When a bioactive compound can be protonated or deprotonated in aqueous solution, the corresponding equilibrium determines the effective concentration of the active species (neutral or ionic). For example, in cholinergic agonists, the active species is the cationic (protonated) form.^[1] For the above reasons, any quantitative activity model for these compounds should include the protonation (deprotonation) equilibrium constant, as exemplified by K⁺ channel blocking in neural cells by aminopyridines.^[2] Theoretical modeling of these protonation (deprotonation) equilibria requires a clear understanding of the corresponding proton-transfer mechanism. In this context, it is necessary to know the number of water molecules needed to stabilize the ionic species produced by the protonation (deprotonation) process.

Several experimental and theoretical studies have been carried out on the problem of stabilization of ionic species in clusters of water molecules. Lee et al.^[3] studied water clusters at the HF, MP2, and BLYP levels of theory, and showed that one water molecule can dissociate into H⁺ and OH[−] in clusters of five and eight water molecules. This work suggests that ionic dissociations can be stabilized by inserting water molecules between the ions involved. This idea has been applied to the study of the ionic dissociation of HF, HCl, and H₂S.^[4] By working at the HF, DFT, and MP2 levels, we show that four water mole-

cules are able to form fully dissociated, stable clusters. On the other hand, molecular dynamics simulations of the solvation of Na⁺ in water have shown that, on average, the first solvation shell contains 5.2 water molecules.^[5] Interestingly, in this work, the authors did not find any effect of the Na⁺ ion on the orientation of water molecules beyond the first solvation shell. Amirand and Maillard showed experimentally, using argon-matrix studies, that HCl is in ionic form in clusters of at least four water molecules.^[6] Milet et al.,^[7] working at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level, theoretically established the structures of dissociated HCl in clusters of four and five water molecules. Recently, Hurley et al.^[8] experimentally showed, by means of femtosecond pump–probe spectroscopy, that five water molecules are needed for complete dissolution of hydrogen bromide to form the contact ion pair H⁺·Br[−]·5H₂O. Photoelectron spectroscopy was used to show that the double charge of the sulfate anion SO₄^{2−} is stabilized in gas phase when it is accompanied by at least four water molecules.^[9] In this form, SO₄^{2−} avoids spontaneous dissociation into singly charged fragments. However, only a few studies have considered the variation of properties in the solute–solvent complexes as a function of the number of water molecules. From the theoretical standpoint, calculations at the DFT level were presented for HBr in clusters

[a] M. C. Sicilia, Prof. C. Muñoz-Caro, Prof. A. Niño
Grupo de Química Computacional y Computación
de Alto Rendimiento (QCyCAR)
E. S. Informática, Universidad de Castilla-La Mancha
Paseo de la Universidad, 4. 13071 Ciudad Real (Spain)
Fax: (+34) 926-295-354
E-mail: alfonso.nino@uclm.es

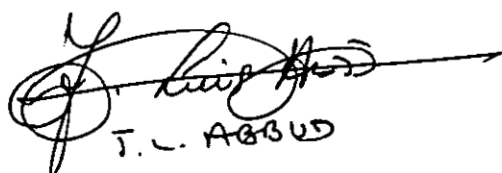
The Mechanism of Pyridine Protonation in Water Clusters of Increasing Size

M. Carmen Sicilia, Alfonso Niño and Camelia Muñoz-Caro*
Grupo de Química Computacional y Computación de Alto Rendimiento (QCyCAR)
E. S. Informática. Universidad de Castilla-La Mancha
Paseo de la Universidad, 4. 13071 Ciudad Real, Spain

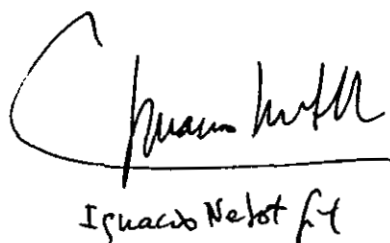
*Corresponding author
e-mail: camelia.munoz@uclm.es

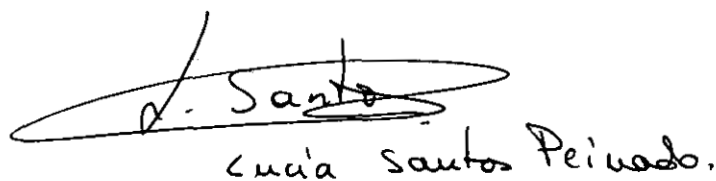
Reunido el tribunal que suscribe en el día
de la fecha, acordó calificar la presente Tesis
doctoral con SOBRESALIENTE "CUM LAUDE"
MADRID 13 de Julio de 2005


Manuel J. J.


T. L. Abbas


M. L. J. J.


Ignacio Nieto


Juan Santos Peinado.

